

DCI: ACIDUM CLODRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 117, cod (L001C): DCI ACIDUM CLODRONICUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE:

Administrare orală:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,
- Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne

Administrare în perfuzie i.v.:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

II. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

Pentru administrare orală:

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/zi în priză unică.

Dacă este necesar doza se poate crește, ceea ce depășește 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Ușoară	50 - 80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30 - 50 ml/min	1200 mg/zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg/zi

Pentru administrare în perfuzie i.v.:

- 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puțin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).
- la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul insuficienței renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Micșorarea dozei, cu (%)
Ușoară	50 - 80	25
Moderată	12 - 50	25 - 50
Severă	< 12	50

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonați
- Hipocalcemia
- Pacienți tratați cu bifosfonați la care s-a raportat osteonecroza

IV. PRESCRIPTORI: inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: MITOXANTRONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 118, cod (L001G): DCI MITOXANTRONUM

Indicațiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

- forma secundar progresivă a SM
- în cazul eșecului tratamentului imunomodulator

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (și de către alte autorități naționale, inclusiv de către ANM din România) ca modificador al evoluției SM

Efectele dovedite ale produsului:

- scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică
- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurentă, dar cu riscul reacțiilor adverse importante
 - hematologice
 - cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

- 12 mg/m² suprafață corporală i.v. o dată la 3 luni
- o doză maximă cumulativă de 140 mg/m² suprafață corporală
- în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcției cardiace, HLG și funcției hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției SM. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității tratamentului.

DCI: BENDAMUSTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Tratamentul de primă linie la pacienții cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- Insuficiență hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)
- Supresie severă a măduvei osoase și modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor și/sau trombocitelor la < 3000/μl sau, respectiv, la < 75000/μl)
- Intervenții chirurgicale majore cu mai puțin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- Infecții, în special cele care implică leucopenie
- Vaccinare împotriva febrei galbene

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu bendamustin trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Administrare în monoterapie - 100 mg/m² suprafață corporală în zilele 1 și 2, la intervale de 4 săptămâni

Mod de administrare

- perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 minute
- reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

Ajustarea dozelor

- **Toxicitate hematologică**
 - Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor și/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/μl sau, respectiv, la < 75000/μl; tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la > 4000/μl, iar numărul de trombocite a ajuns la valori > 100000/μl.
 - Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite și trombocite este atinsă după 14 - 20 zile, cu regenerare după 3 - 5 săptămâni.

- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.
- **Toxicitate non-hematologică**
 - Reducerea dozei trebuie făcută în funcție de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) din ciclul precedent.
 - În caz de toxicitate gradul 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%.
 - În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului.
 - **insuficiența hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
 - **insuficiența renală:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut
 - Pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
 - În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 și 2 a ciclului respectiv de tratament.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- **Mielosupresie.**
 - În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei și neutrofilelor, cel puțin săptămânal.
 - Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/μl și/sau trombocite > 100000/μl.
- **Infecții.**
 - Pacienții cu neutropenie și/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuși la infecții, unele grave și chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și citomegalovirusul (CMV)]
 - Pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a tratamentului pentru semne și simptome respiratorii și sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția semnelor de infecție (febră sau simptome respiratorii, etc.).
- **Reactivarea hepatitei B.**
 - Reactivarea hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficiență hepatică acută sau au avut un efect letal.
 - Pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului;
 - Pacienții cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) și pacienții care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecției cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultați de specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B.
 - Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe toată durata tratamentului și timp de mai multe luni după terminarea acestuia.
- **Reacții cutanate.**
 - Pot apărea erupții cutanate tranzitorii, reacții toxice cutanate și exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.
 - Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.

- Reacțiile cutanate pot fi progresive și pot crește ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.
- Dacă reacțiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.
- În cazul reacțiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.
- **Pacienți cu tulburări cardiace.**
 - În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentrația potasiului seric; când valoarea $K^+ < 3,5$ mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu și trebuie efectuată ECG.
- **Sindromul de liză tumorală (SLT).**
 - Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină și, fără intervenție terapeutică, poate duce la insuficiență renală acută și deces.
 - Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentrațiilor de potasiu și acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol și rasburicaza).
 - Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină și alopurinol.
- **Anafilaxie.**
 - În general, simptomele sunt ușoare (febră, frisoane, prurit și erupții cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacții anafilactice și anafilactoide severe.
 - Pacienții trebuie întrebați despre simptome sugestive ale reacțiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.
 - La pacienții care au prezentat anterior reacții adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacțiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi.
 - Pacienții care au prezentat reacții de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retratați.
- **Contracepție.**
 - Clorhidratul de bendamustină este teratogen și mutagen.
 - Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.
 - Pacienții de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul și până la 6 luni după tratament. Aceștia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potențialului de apariție a infertilității ireversibile.
- **Interacțiuni medicamentoase**
 - Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potența efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei și/sau al medicamentelor administrate concomitent.
 - Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanță al pacientului sau care diminuează funcția medulară.
 - Asocierea bendamustinei cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
 - Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, și crește riscul de infecție, care poate duce la deces. Acest risc

este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.

- Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) existând un potențial de interacțiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacina, aciclovir și cimetidină.

- **Sarcina.**

- Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar; în această situație sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut și trebuie monitorizate cu atenție.
- Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.

- **Fertilitatea.**

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu bendamustină.
- Bărbații care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilității apariției infertilității ireversibile, înainte de inițierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.

- **Alăptarea.**

- Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

VI. REACȚII ADVERSE

Cele mai frecvente reacții adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:

- reacții adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),
- reacții de toxicitate dermatologică (reacții alergice),
- simptome constituționale (febră),
- simptome gastro-intestinale (greață, vărsături).

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Înainte începerii tratamentului:

- examen clinic
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice
- ECG

Pe parcursul tratamentului:

- examen clinic:
 - semne și simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:

- febră
- sindrom hemoragic
- semne și simptome respiratorii
- erupții cutanate,
- grețuri, vărsături
- icter, etc
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice - periodic la indicația medicului
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice - la indicația medicului
- ECG - la indicația medicului

VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):

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

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul se inițiază de către medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală (după caz).

DCI: CLOFARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 130, cod (L01BB06): DCI CLOFARABINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemia limfoblastică acută (LLA)

II. INDICAȚIE

- Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA)
- la copii și adolescenții cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial
- care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament,
- după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și
- pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Copii și adolescenți:

- Doza recomandată este de 52 mg/mp de suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.
- Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, $\text{NAN} \geq 75 \times 10^9/\text{l}$) și revenirea la normal a funcției organelor.
- Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienții care prezintă toxicitate semnificativă

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă și numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.
- Funcția renală și hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament.

- Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.
- Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE:

- la pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.
- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul și după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol)

V. PRESCRIPTORI: medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

DCI: NELARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (L01BB07): DCI NELARABINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T),
- care nu au răspuns sau au suferit o recădere
- în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament) - Doze

- Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.
- Doza recomandată de nelarabină pentru adulți este de 1500 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Doza recomandată de nelarabină pentru copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani.

Mod de administrare:

- Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.

Ajustarea dozelor:

- Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
- Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.

- Numărul de pacienți cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri.
- Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

Perioada de tratament

- Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie observați atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.
- Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.
- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu insuficiență renală trebuie atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice.
- Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu risc de sindrom de liză tumorală.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Eficiența terapiei se evaluează până la:

- apariția unui răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular $\leq 5\%$, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau
- până la apariția unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt:

- la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

DCI AZACITIDINUMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 132, cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM

I. Indicație:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

II. Criterii de includere:

1. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaști medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

A. Dozare și mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeste timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m²** de suprafață corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

B. Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eșecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

C. Monitorizarea tratamentului:

- a. Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigate:
- **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte de fiecare ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
 - **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.
 - **funcția hepatică**
 - **funcția renală**
 - **semnele și simptomele de hemoragie** (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.
- b. Investigații pe parcursul tratamentului
- **hematologie - sânge periferic**
 - hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicație)
 - tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ($L > 1000$), sau la indicație
 - **hematologie - măduvă osoasă**
 - aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului
 - **biochimie**
 - uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
 - ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
 - procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
 - **hemostază** - la indicație
 - **imagică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicație
 - **bacteriologie**
 - hemoculturi - ascensiune febrilă $> 37,8^{\circ} C$ (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de $38,3^{\circ} C$), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
 - exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicație
 - cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
 - test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză
- c. La sfârșitul tratamentului de inducție
- **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
 - **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- **biologie moleculară** - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.
- d. La sfârșitul tratamentului
 - **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
 - **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
 - **biologie moleculară** - dacă există un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

D. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absența imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

E. Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul **reacțiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

F. Prescriptori

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

DCI: DECITABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 133, cod (L01BC08): DCI DECITABINUM

I. INDICAȚII: leucemie acută mieloidă

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienți adulți, nou diagnosticați cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) - care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienți.
- insuficiență cardiacă congestivă severă
- boală cardiacă instabilă clinic

IV. TRATAMENT- Doze și mod de administrare:

- Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.
- Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/mp suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).
- Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/mp, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/mp.
- În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
- Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată.
- Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.
- Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absența progresiei evidente.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum și reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse

- Monitorizarea funcției hepatice și renale

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Răspunsul la terapia de inducție este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.
- În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.
- Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaști < 5%, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabina

V. PRESCRIPTORI: medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM)

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)

I. INDICAȚIE:

A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/ metastatică

Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cat si tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

II. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Pentru indicatia prevazută la pct. A

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:
 - chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
 - terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenică.
- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2

*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanță, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

2. Pentru indicația prevăzută la pct. B

- Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse / clase de medicamente(*) incluzând chimioterapie pe baza de fluoropirimidina, saruri de platina, taxani sau irinotecan și terapia țintită asupra (HER2) dacă pacientul este HER2 pozitiv și /sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile și pacienții eligibili (dacă nu există contraindicații pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

(*) Pot fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvantă, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1
- Progresie după cel puțin 2 linii de tratament standard anterioare sau pacienții care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienți care au înregistrat progresie într-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

II. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulți, atât pentru indicația prevăzută la pct A cât și pentru indicația prevăzută la pct. B este de 35 mg/m²/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza de inițiere	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Mod de administrare

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m² de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare ^{a)}
Neutrofile	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocite	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^{a)} Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenie febrilă CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4 (< 0,5 x 10⁹/l) sau trombocitopenie (< 25 x 10⁹/l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință. La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m²/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4).

întârziere în începerea următorului ciclu de tratament • CTCAE*) Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	• Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m ² /doză, administrată de două ori pe zi. • Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă.
---	--

*) Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse.

Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza redusă	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimare pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m ² la 30 mg/m ²					
30 mg/m ²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m ² la 25 mg/m ²					
25 mg/m ²	< 1,10	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^{a)}
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ²					
20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^{a)}
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^{a)} Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienți
 Insuficiență renală

Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl = 30-59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl \geq 90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice

Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Insuficiență hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală $> 1,5 \times$ LSN), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Proteinurie. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandeletelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta \geq 65 ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timp ce utilizează DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au parteneri aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

Intoleranța la lactoză. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de Lapp-lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

Tratamentul nu trebuie început dacă:

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este $< 1.5 \times 10^9/l$,
- valoarea trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$,
- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

V. PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)

A. Cancer de sân metastatic

I. Indicația terapeutică

Monoterapia cu paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) 5 mg/ml este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienții adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficient și pentru care tratamentul standard conținând antraciclină nu este indicat.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Pacienți adulți cu cancer al glandei mamare confirmat histopatologic în stadiu metastatic confirmat imagistic / histopatologic

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

III. Tratament

Doza și mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentrația de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentrația de 6 mg/ml.

Doza recomandată este de 260 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Durata tratamentului se stabilește de medicul curant în funcție de criteriile clinico-biologice care evaluează răspunsul la tratament, sau până la apariția toxicităților.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului de sân

La pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm³ timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului, doza trebuie redusă la 220 mg/m² pentru administrările ulterioare. În urma reparației neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m². Paclitaxel nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la > 1500 celule/mm³. Pentru neuropatia senzorială de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la revenirea la Gradul 1 sau 2, urmată de o reducere a dozei pentru toate administrările ulterioare.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale $> 1,5$ și $\leq 5 \times$ LSN și $AST \leq 10 \times$ LSN) se recomandă o scădere cu 20% a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienții cu funcție hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puțin două cicluri.

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

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Adenocarcinom pancreatic metastatic

I. Indicația terapeutică

În asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Pacienți adulți cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boală – boala metastazată confirmat imagistic / histopatologic
- Număr absolut de granulocite de minimum $1500 (x 10^6 /l)$ și un număr de trombocite de $100000 (x 10^6 /l)$ (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)

2. Criterii excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

III. Tratament

Doze si mod de administrare

Paclitaxelul (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentratia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentratia de 6 mg/ml.

Doza recomandată de paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Doza recomandată de gemcitabină, administrată în asociere, este de 1000 mg/m² administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării paclitaxel în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic

Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienți cu adenocarcinom pancreatic

Nivel de dozare	Doza de paclitaxel (mg/m ²)	Doza de gemcitabină (mg/m ²)
Doza completă	125	1000
Prima reducere a nivelului de dozare	100	800
A doua reducere a nivelului de dozare	75	600
Dacă este necesară reducerea suplimentară a nivelului de dozare	Se întrerupe tratamentul	Se întrerupe tratamentul

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru neutropenie și/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienți cu adenocarcinom pancreatic

Ziua intervalului	Numărătoare NAN (celule/mm ³)		Număr de trombocite (celule/mm ³)	Doza de paclitaxel	Doza de gemcitabină
Ziua 1	< 1500	SAU	< 100000	Întârzierea administrării dozelor până la refacerea numărului	
Ziua 8	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:					
Day 15	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu nivelul de dozare din ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari (LEU) SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:					

Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se administrează tratament cu aceleași doze ca în ziua 8
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu aceleași niveluri de dozare ca în ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:				
Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 1
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 2 niveluri de dozare de la dozele din ziua 1
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; LEU=leucocite

Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic

Reacții adverse la medicament (RAM)	Doza de paclitaxel	Doze de gemcitabină
Neutropenie febrilă: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozelor până la dispariția febrei și NAN ≥ 1500 ; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	
Neuropatie periferică: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la \leq Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	Se tratează cu aceeași doză
Toxicitate cutanată: de gradul 2 sau 3	Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare ^a ; se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă	
Toxicitate gastrointestinală: Mucozită de gradul 3 sau diaree	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la \leq Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	

^aVezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pentru paclitaxelum și gemcitabină)
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Pentru administrarea asociată a Paclitaxelum și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelum; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Paclitaxelum se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.

Vaccinul febrei galbene și alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabine

Este necesară prudență deosebită, în special la pacienții care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace și/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

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

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile
- apariția sindromului de extravazare capilară (în timpul tratamentului cu gemcitabină)
- apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (în timpul tratamentului cu gemcitabină)

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

C. În asociere cu Atezolizumab sau Pembrolizumab

Pentru indicații, doze, durată tratament, prescriptori a se vedea protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB respectiv protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.”

DCI CABAZITAXELUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 135, cod (L01CD04): DCI CABAZITAXELUM

I. Indicație

CABAZITAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel.

II. Criterii de includere

1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)
3. Rezistență la "castrare" sau hormonorezistență
4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel
5. ECOG 0-2
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță - în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbate 80 sau la oricare dintre excipienți.
2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm³.
3. Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

IV. Mod administrare

Utilizarea CABAZITAXELUM trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul.

Premedicație

Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului CABAZITAXELUM, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),
- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și
- antagonist H₂ (ranitidină sau un medicament echivalent)

Profilaxia cu antiemetice este recomandată și se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicațiile, cum este insuficiența renală.

Doze

Doza **recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m²** administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

Ajustarea dozelor - conform informațiilor din RCP.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic.

Riscul de neutropenie:

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la cabazitaxel. Hemoleucograma trebuie efectuată atât înainte unui nou ciclu de cabazitaxel, cât și la 6 - 8 zile după administrarea acestuia.

Pacienților tratați cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociației Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) și/sau ghidurilor instituționale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicațiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut (vârsta > 65 ani, status de performanță slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutrițional deficitar sau alte comorbidități grave) care îi predispun la un risc crescut de complicații ale neutropeniei prelungite.

V. Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudență și sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranței, trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m².

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 și ≤ 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m².

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN).

Pacienți cu insuficiență renală

Cabazitaxelul este excretat în proporție foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, care nu necesită ședințe de hemodializă. Pacienții care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ClCR < 15 ml/min și 1,73 m²) trebuie tratați cu precauție și monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului.

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienți vârstnici.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25%.

Copii și adolescenți

Cabazitaxel nu prezintă indicație relevantă la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea cabazitaxel la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite

VI. Monitorizare

- Imagistic: va fi evaluat răspunsul la tratament, prin tehnici de diagnostic imagistic de înaltă performanță (CT, RMN, scintigrafie osoasă sau PET-CT) la intervale regulate, cuprinse între 2 și 6 luni, în funcție de decizia medicului curant
- Biologic: valori hematologice și biochimice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță - în opinia medicului curant. Va fi efectuat un set minim de analize înainte de fiecare administrare a cabazitaxel-ului (hemograma, creatinina, GOT, GPT, glicemie).
- PSA va fi monitorizat periodic, la intervale cuprinse între 1 și 3 luni, în funcție de decizia medicului curant

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI TRABECTEDINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 136, cod (L01CX01): DCI TRABECTEDINUM

I. Indicații:

- a) Tratamentul pacienților adulți cu sarcoame de țesuturi moi în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;
- b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

II. Criterii de includere:

- a) Liposarcoame și leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eșecul tratamentului cu antracicline și ifosfamida SAU carcinom ovarian recidivat, sensibil la platină
- b) Vârsta > 18 ani
- c) Valori ale constantelor biologice în parametrii corespunzători (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere:

- a) Alte tipuri de sarcoame de părți moi (cu excepția celor precizate mai sus)
- b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antracicline
- c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.
- d) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- e) Alăptare
- f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

IV. Posologie

- a) Sarcoame de țesuturi moi: 1,5 mg/m² suprafață corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni
- b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m² suprafață corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m²), la 3 săptămâni.

Doza inițială DLP se va face cu o viteză care să nu depășească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

V. Monitorizare

- parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK pe parcursul tratamentului.
- se va monitoriza imagistic evoluția bolii (la 3 - 6 luni).

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

- a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile
- b) Trombocitopenie sub 25.000/mm³
- c) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN

- d) Creșterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21
- e) Orice reacții adverse de gradul 3 sau 4 (greață, vărsături, astenie, etc.)

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

	Sarcoame de țesuturi moi	Cancer ovarian	
	Trabectedin	Trabectedin	DLP
Doza inițială	1,5 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prima reducere	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
A doua reducere	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 mg/m ²

Reescaladarea dozei nu este permisă.

Atenționări:

- Insuficiența hepatică
- Insuficiența renală
- Neutropenia și trombocitopenia
- Greață și vărsături
- Rabdomioliza și creșterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Reacții la locul de injectare
- Reacții alergice
- Disfuncția cardiacă (monitorizare FEVS)
- Alte reacții

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului:

1. Progresia bolii
2. Deces
3. Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile
4. Decizia medicului.
5. Decizia pacientului.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști de oncologie medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM

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

1. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK
2. monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați anterior cu crizotinib

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de CPNMC confirmat histopatologic, în stadii avansate de boală
- Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de inițierea tratamentului cu BRIGATINIB; este necesară efectuarea unei analize ALK valide pentru selectarea pacienților cu CPNMC pozitiv pentru ALK
- Fără tratament sistemic anterior specific pentru statusul ALK pozitiv pentru indicația 1
Tratament anterior cu crizotinib pentru indicația 2
- Funcțiile - medulară (hematogenă), hepatică și renală adecvate în opinia medicului curant
- Status de performanță ECOG trebuie să fie 0 sau 1

Nota. Pentru indicația 1 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratate anterior sau netratate, inclusiv cu metastaze leptomeningeale, cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic.

Pentru indicația 2 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic și să nu necesite creșterea dozei de corticosteroizi.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- meningită carcinomatoasă progresivă

IV. Doze. Mod administrare

Forma de prezentare: comprimate de 30mg, 90mg și 180mg.

Doza inițială recomandată de brigatinib este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi. Pentru primele 28 de zile se utilizează pachetul de inițiere (90 mg+180 mg). Dacă administrarea brigatinib este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacții adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi și menținut timp de 7 zile înainte de creșterea dozei până la doza tolerată anterior.

Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă; poate fi administrat cu sau fără alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de brigatinib și trebuie evitat.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.

Ajustări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Nivelurile de reducere a dozelor de brigatinib sunt prezentate în tabelul nr 1 de mai jos (conform RCP produs).

Tabelul nr. 1

Doză	Niveluri de reducere a dozei		
	Prima	A doua	A treia
90 mg o dată pe zi (primele 7 zile)	reducere la 60 mg o dată pe zi	oprire definitivă	nu este cazul
180 mg o dată pe zi	reducere la 120 mg o dată pe zi	reducere la 90 mg o dată pe zi	reducere la 60 mg o dată pe zi

Administrarea brigatinib trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi.

Recomandările de modificare a dozei de brigatinib în funcție de apariția reacțiilor adverse sunt prezentate în detaliu în RCP-ul produsului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea brigatinib la pacienții cu vârsta 65 ani și peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu vârsta peste 85 ani.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) \geq 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/min) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonită (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână de tratament.

Copii și adolescenți

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

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- Este necesar ***un examen imagistic de înaltă performanță*** (CT sau PET-CT), efectuat cu maxim 4-5 săptămâni anterior începerii tratamentului, atât pentru confirmarea stadiului avansat de boala cât și ca investigație de referință pentru monitorizarea răspunsului la tratament.
- ***Analize – hematologie și biochimie***, precum și eventuale ***alte investigații***

funcționale sau invazive, care sunt necesare pentru evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului, precum și pentru evidențierea anumitor comorbidități care pot crește riscul pentru anumite efecte secundare (planul de investigații pentru aceste obiective va fi stabilit de către medicul curant, prescriptor).

Periodic:

- Pentru monitorizarea răspunsului la tratament *se va repeta examenul imagistic de înaltă performanță* (computer tomograf – de rutină și, mai rar, examen PET-CT), *la fiecare 2-6 luni*.
- Hematologia și biochimia de rutină (în opinia medicului curant) *se vor repeta lunar* (cel puțin)
- Pot fi necesare investigații suplimentare pentru evaluarea riscului de a dezvolta anumite efecte secundare (examen oftalmologic, monitorizarea frecvenței a tensiunii arteriale, etc)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brigatinibum

- a) **Progresia bolii** – dovedită imagistic, poate fi criteriu pentru întreruperea tratamentului, dacă pacientul nu prezintă beneficiu clinic. *Tratamentul poate fi continuat*, în prezența progresiei radiologice, dacă în opinia medicului curant *există beneficii clinice* (menținerea calității vieții pacientului)
- b) Efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv), *la latitudinea medicului curant*
- c) Decizia medicului, explicată, înțeleasă și acceptată de către pacient;
- d) Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB

I. Indicație

Selumetinib în monoterapie este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibromelor plexiforme (NP) simptomatice sau cu risc de morbiditate importantă, inoperabile, din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥ 3 ani și < 18 ani și suprafața corporală $\geq 0.55 \text{ m}^2$ care sunt capabili să înghită întreaga capsulă.*
- Diagnostic de **neurofibrom plexiform (NP)**** simptomatic sau cu risc de morbiditate importantă*** inoperabil**** din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

* Înaintea recomandării medicamentului trebuie efectuat testul de deglutiție.

** Confirmarea histologică nu este necesară în prezența unei bune caracterizări clinice și radiologice a formațiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform

*** Copii cu cel puțin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotență funcțională) SAU copii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de dezvoltare a morbidității – leziunile cervicale și de la nivelul extremității cefalice, care pot compromite căile aeriene, vasele mari de la acest nivel, leziunile paraspinale care pot produce mielopatii, leziunile de plexuri brahiale sau lombare care pot produce compresiuni ale rădăcinilor nervoase și afectare funcțională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităților care produc hipertrofia membrilor și impotența funcțională, leziuni care pot deveni dureroase.

**** Prezența unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanțială.

Notă.

Înainte de inițierea tratamentului:

- Pacienții trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate
- Pacienții trebuie să aibă funcție cardiacă normală (fracția de ejeție peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) și să nu fi avut boala cardiacă în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficiența cardiacă), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă
- Pacienții trebuie să aibă numărul de neutrofile peste $1000/\mu\text{l}$, numărul de trombocite peste $100.000/\mu\text{l}$ și nivelul hemoglobinei peste 9g/dl
- Pacienții trebuie să aibă nivelul TGO până în $1,5$ x limita superioară a normalului și bilirubina până în $1,5$ x limita superioară a normalului, cu excepția persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert
- Pacienții trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau un nivel normal de creatinină conform vârstei (Tabel 1).

Tabel 1 – Nivelul normal al creatininei serice conform vârstei

Vârstă	Nivelul seric maxim al creatininei (mg/dl)
Sub 5 ani	0,8
5-10 ani	1
10-15 ani	1,2
Peste 15 ani	1,5

- Pacienții de vârstă fertilă sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive
- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la inițiere și la controalele ulterioare

- Pacienții și aparținătorii legali trebuie să semneze consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

2. Criterii de excludere:

- Refuzul pacienților și aparținătorilor legali de a semna consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.
- Selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă
- Insuficiența cardiacă grad III-IV NYHA
- Insuficiență hepatică severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP
- Boală sistemică severă sau necontrolată (instabilă sau necompensată respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, infecție activă inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal
- Vârstă fertilă și nu se folosesc mijloace contraceptive
- Sarcină sau alăptare
- Tratament radioterapeutic, chimioterapeutic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcționat împotriva tumorii
- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesită sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie
- Necesitatea efectuării unei intervenții chirurgicale electivă pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la inițierea tratamentului
- Afecțiuni oftalmologice precum detașare a epiteliului pigmentar retinian (RPED), retinopatie seroasă centrală (CSR) în prezent sau în antecedente, sau dacă presiunea intraoculară a venei retiniene (PIO) este în afara limitelor normale pentru copii sau glaucom necontrolat (indiferent de PIO) .
- Greață refractară și vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecție intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbția sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.
- Contraindicații de efectuare a imagisticii RMN sau cei care au proteze ortopedice sau dentare ce ar interfera cu evaluarea volumetrică a neurofibromului plexiform prin imagistică RMN

III. Tratament

1. Administrare:

- Selumetinib este un preparat sub formă de capsule, în 2 concentrații: capsule de 10 mg și capsule de 25 mg. Se administrează oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore), cu post complet 2 ore înainte și o oră după administrare.
- Doza recomandată de Selumetinib în monoterapie este de 25 mg/m² din aria suprafeței corporale. Doza va fi rotunjită la cea mai apropiată valoare ca multiplu de 5 mg sau de 10 mg care se poate obține (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Selumetinib de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza necesară (Tabelul 2).

Tabelul 2 – Doza recomandată în funcție de suprafața corporală*

0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineața și 10 mg seara
0,70 – 0,89 m ²	20 mg de două ori/zi
0,90 – 1,09 m ²	25 mg de două ori/zi
1,10 – 1,29 m ²	30 mg de două ori/zi
1,30 – 1,49 m ²	35 mg de două ori/zi
1,50 – 1,69 m ²	40 mg de două ori/zi
1,70 – 1,89 m ²	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m ²	50 mg de două ori/zi

* Doza recomandată pentru pacienții cu suprafața corporală mai mică de 0,55 m² nu a fost stabilită.

2. Perioada de tratament:

Tratamentul cu Selumetinib trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariția unei toxicități intolerabile (peste Grad 2 – a se vedea Tabelul 3) Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani, prin urmare, continuarea tratamentului la adulți trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile individuale ale pacienților, conform evaluării medicului.

- 1. Doză omisă.** Dacă este omisă o doză de Selumetinib, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.
- 2. Vărsături.** Dacă apar vărsături după administrarea Selumetinib, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

3. Modificarea dozei

Întreruperea și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Reducerile recomandate ale dozelor sunt prezentate în Tabelul 3 și pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentrații diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 3 – Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Aria suprafeței corporale	Doza inițială de Selumetinib ^a (mg/de două ori pe zi)	Prima reducere a dozei (mg/doză)		A doua reducere a dozei (mg/doză) ^b	
		Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineața și 10 mg seara	10	10	10 o dată/zi	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a În funcție de suprafața corporală, conform Tabelului 2.

^b Se întrerupe permanent tratamentul la pacienții care nu pot tolera Selumetinib după două reduceri de doză.

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 – Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Grad CTCAE*	Modificarea recomandată a dozei
Grad 1 sau 2 (tolerabile – nu pot fi controlate cu tratament de suport)	Se continuă tratamentul și se monitorizează conform indicațiilor clinice
Grad 2 (intolerabile – nu pot fi controlate cu tratament de suport) sau	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3)
Grad 3	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).
Grad 4	Se ia în considerare oprirea tratamentului

*Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)

Modificările dozei în cazul reducerii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): În situațiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu ≥ 10 puncte procentuale față de momentul inițial și sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).

La pacienții cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.

Modificările dozei în cazul toxicității oculare: Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienții diagnosticați cu detașare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 3). La pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare. La pacienții diagnosticați cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent.

Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19
Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderati ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată și trebuie luați în considerare agenți alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, reducerea recomandată a dozei de Selumetinib este după cum urmează: dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m² de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m² de două ori/zi (Tabelul 5).

Tabelul 5 – Doza recomandată pentru a obține un nivel de 20 mg/m² sau 15 mg/m² de două ori/zi

Aria suprafeței corporale	20 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg o dată/zi	
0,70 – 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m ²	35	30	25	25

1,70 – 1,89 m ²	35	35	30	25
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Modificarea dozei în caz de Insuficiență hepatică. Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Modificările dozei în caz de Insuficiență renală Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficiența renală nu va avea o influență importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal (ARST).

Cresterea nivelului creatinkinazei serice (CK) este de obicei asimptomatică sau poate să asocieze mialgii și nu impune modificări ale dozelor de tratament.

Modificările dozei în caz de reacții adverse dependente de doză

Dacă pacientul experimentează o reacție adversă dependentă de doză se va întrerupe medicația. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectivă reacție adversă este reclasificată ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicației, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistența reacțiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariția reacțiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluția totală a reacțiilor adverse.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

a) Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Erupecia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară și acneiformă), paronichia (panarițiu) și modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot. Erupecia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului și xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3-11 ani), iar erupecia cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertății (vârsta cuprinsă între 12-16 ani).

b) Administrare suplimentară de vitamina E

Capsulele de Selumetinib conțin vitamina E: cele de 10 mg conțin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conțin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot crește riscul de hemoragie la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic). Din acest motiv nu se recomandă administrarea de vitamina E concomitent cu Selumetinib. Evaluările tratamentului cu anticoagulante, inclusiv raportul internațional normalizat sau timpul de protrombină, trebuie efectuate mai frecvent pentru a detecta momentul în care sunt necesare modificările dozei de anticoagulant sau antiagregant plachetar.

c) Risc de sufocare

Selumetinib este disponibil sub formă de capsule care trebuie înghițite întregi. Unii pacienți, mai ales copiii cu vârsta <6 ani, pot prezenta risc de sufocare cu capsula, din motive de dezvoltare, anatomice sau psihologice. Prin urmare, selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întregă.

d) Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date privind utilizarea selumetinib la femeile gravide. Selumetinib nu este recomandat în timpul sarcinii și nici femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient care utilizează Selumetinib rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

e) Interacțiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienții care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină și fluconazol) și CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.
- În cazul pacienților de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului și oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderați ai CYP3A4 cu Selumetinib trebuie evitată.
- Efectul selumetinib asupra expunerii la contraceptive orale nu a fost evaluat. Prin urmare, utilizarea unei metode contraceptive suplimentare trebuie recomandată persoanelor de sex feminine care utilizează contraceptive hormonale.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Se va efectua în centrul în care s-a inițiat tratamentul, conform Anexei 1

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată de către medicul prescriptor în funcție de recomandările din RCP, astfel:

- Lipsa beneficiului clinic.
- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivată de către medicul prescriptor.
- Apariția unei toxicități inacceptabile la medicament.
- Reducere a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).
- Apariția valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.
- Diagnostic de detașare a epitelului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă (se intrerupe până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei).

- Dacă se stabilește diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.
- La pacienții care nu tolerează Selumetinib după 2 reduceri ale dozelor.
- Dacă pacientul decide că vrea să întrerupă tratamentul este liber să o facă, fără a afecta deciziile terapeutice ulterioare
- Toxicitate care nu poate fi gestionată, evaluată de către medicul prescriptor
- Sarcina
- Lipsa de complianță a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturilor medicului.

VII. Prescriptori

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru cu experiență pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).

Tratamentul cu Selumetinib trebuie **inițiat** în condițiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală și de urmărire periodică, fiind **asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru și medic genetică medicală.**

Continuarea tratamentului se poate face de către un **medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală și pediatrie sau de medici în specialitatea neurologie, oncologie genetică medicală pentru pacienții adulți la care se continuă tratamentul (vezi cap. III pct.2).**

Anexa 1

Monitorizare*	La inițierea tratamentului	Lunar (în primele 3 luni de la inițiere)	Ulterior la fiecare 3 luni (pe durata primului an de la inițiere)	La fiecare 6 luni (din al doilea an de la inițiere)	Investigații efectuate anual
Examen clinic Examen clinic general, neurologic, oncologic Parametri de creștere: talia, greutatea, perimetrul cranian, suprafața corporală	X	X	X	X	
Analize de laborator Hemoleucograma Frotiu de sânge periferic și reticulocite Transaminaze (TGO, TGP, GGT) Bilirubină totală, directă, indirectă Fosfataza alcalină Proteinele totale Albumină Profil coagulare Uree Creatinină Acid uric Ionogramă	X	X**	X	X	

Dozarea CK totală și fracțiuni Examenul sumar de urină					
Test de sarcină la adolescentele active sexual care nu folosesc contraceptive					
<i>Serologia pentru HIV, HVB, HVC</i>	X			X (la fiecare 6 luni)	
Evaluare cardiologică Ecocardiografia cu calcularea FEVS	X		X	X***	
Electrocardiograma	X	X	X	X	
Evaluarea oftalmologică Acuitate vizuală	X				X****
Examenul fundului de ochi					
Câmp vizual					
Imagistică (Imagerie prin rezonanță magnetică= IRM 1,5T)	X			X	X (maxim la 2 ani)

* se poate realiza oricând apar reacții adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic

** lunar în primele 6 luni de tratament

*** la 3-6 săptămâni, până la normalizarea funcției cardiace dacă tratamentul se întrerupe datorită scăderii fracției de ejeecție ca urmare a administrării de Selumetinib

****anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/ la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/ dacă se constată detașarea epiteliului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul și pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 331 cod (L01EJ02): DCI FEDRATINIBUM

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

Tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
Sarcina

IV. Tratament

Tratamentul cu Fedratinib trebuie început și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 400 mg o dată pe zi, administrare orală.

Modificări ale dozei trebuie luate în considerare în cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, toxicităților hematologice și non-hematologice și deficitului de tiamină.

Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Fedratinib trebuie redusă la 200 mg. Ulterior, în primele două săptămâni după oprirea administrării inhibitorului CYP3A4, trebuie crescută doza Fedratinib la 300 mg o dată pe zi și apoi la 400 mg o dată pe zi, după cum este tolerată.

Pentru toxicități hematologice și non-hematologice, de gradul 3 și peste se întrerupe administrarea dozelor de Fedratinib până la remiterea la \leq gradul 2, respectiv la \leq gradul 1, sau la nivelul inițial și se reia apoi doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.

Administrarea dozei în funcție de concentrațiile de tiamină:

<i>Gestionarea concentrațiilor de tiamină și tratamentul encefalopatiei Wernicke (EW)</i>	<i>Reducerea dozei</i>
În cazul concentrațiilor de tiamină <intervalul normal (74 până la 222 nmol/l), dar \geq 30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Fedratinib. Se administrează doze de 100 mg o dată pe zi, pe cale orală, până când concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*. Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*.
În cazul concentrațiilor de tiamină <30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Fedratinib. Se începe tratamentul cu tiamină parenterală la doze terapeutice până când concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*. Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*.
În cazul semnelor sau simptomelor de EW,	Se oprește tratamentul cu Fedratinib și se administrează imediat

indiferent de concentrațiile de tiamină	tiamină parenterală la doze terapeutice.
---	--

*intervalul normal poate diferi în funcție de metodele utilizate de laborator

Doze omise

Dacă o doză este omisă, următoarea doză programată trebuie luată în ziua următoare. Nu trebuie luate capsule suplimentare pentru a compensa doza uitată.

Mod de administrare

Se recomandă utilizarea profilactică a antiemeticelor conform practicii locale, în primele 8 săptămâni de tratament, și continuată ulterior după cum este indicat clinic.

Administrarea Fedratinib împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidența evenimentelor de greață și vărsături.

Tratamentul poate fi continuat atât timp cât pacienții obțin beneficii clinice.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care urmează tratament cu ruxolitinib, înainte de începerea tratamentului cu Fedratinib, trebuie să reducă treptat și să oprească ruxolitinib în conformitate cu informațiile de prescriere a ruxolitinibului.

Începerea tratamentului cu Fedratinib nu este recomandată la **pacienții cu un număr inițial de trombocite sub $50 \times 10^9/l$** .

Tratamentul cu Fedratinib nu trebuie inițiat la pacienții cu **deficit de tiamină**, până când concentrațiile de tiamină nu sunt corectate.

Pentru **pacienții cu insuficiență renală** severă (clearance al creatininei [ClCr] 15 ml/min până la 29 ml/min, calculat prin metoda Cockcroft-Gault [C-G]), doza trebuie redusă la 200 mg. Nu se recomandă modificarea dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (ClCr 30 ml/min până la 89 ml/min, calculat prin metoda C-G). Din cauza creșterii potențiale a expunerii, pacienții cu insuficiență renală moderată preexistentă pot necesita monitorizarea siguranței cel puțin o dată pe săptămână și, dacă este necesar, modificarea dozei pe baza reacțiilor adverse.

Farmacocinetica Fedratinib nu a fost evaluată la **pacienții cu insuficiență hepatică** severă. Utilizarea Fedratinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C sau bilirubină totală >3 ori limita superioară a normalului (LSN) și orice creștere aspartat aminotransferazei (AST) trebuie evitată. Nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei la **pacienții vârstnici** (cu vârsta >65 de ani).

În studiile clinice, la doză de 400 mg Fedratinib, cele mai frecvente **reacții adverse** hematologice, și non-hematologice, au fost anemia și trombocitopenia, respectiv diareea, greața și vărsăturile. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost anemia (2,5%) și diareea (1,5%), iar oprirea definitivă a tratamentului din cauza unui eveniment advers, indiferent de cauzalitate, a avut loc la 24% din pacienții cărora li s-a administrat Fedratinib 400 mg.

VI. Monitorizarea tratamentului

Testarea inițială a concentrațiilor de tiamină (vitamina B1), hemoleucogramei complete, profilului hepatic, amilazei/lipazei, azotului ureic sanguin (BUN) și a creatininei trebuie să se efectueze înainte de începerea tratamentului, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice.

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

Se oprește tratamentul cu Fedratinib la latitudinea medicului la recurența toxicității hematologice de gradul 4. Deasemenea, se oprește tratamentul în cazul reapariției unei creșteri de gradul 3 sau peste a ALT sau AST (alanin aminotransferazei), amilază/lipază sau bilirubină și în cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentrațiile de tiamină.

Tratamentul trebuie oprit la pacienții care nu pot tolera o doză de 200 mg Fedratinib o dată pe zi.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se inițiază de care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 289 cod (L01EK03): DCI TIVOZANIBUM

I. Indicația terapeutică – Carcinom celular renal:

TIVOZANIB este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.

II. Criterii de includere în tratament

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom renal non-urotelial, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile toate tipurile histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
 - care nu au primit tratament sistemic anterior cu VEGFR și mTOR
 - după tratament anterior cu citokine (interferon și/sau interleukina-2)
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere

- pacienți cu status de performanță > 2
- tratament anterior cu inhibitori VEGFR sau mTOR
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiența hepatică severă

IV. Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de tivozanib este de 1340 micrograme o dată pe zi, timp de 21 zile, cu o pauză de 7 zile, pentru a efectua un ciclu de tratament complet de 4 săptămâni.

Nu trebuie administrată mai mult de o doză de Tivozanib pe zi.

Tivozanib trebuie administrat pe cale orală. Tivozanib poate fi luat cu sau fără alimente. Capsulele trebuie să fie înghițite întregi cu un pahar de apă și nu trebuie deschise.

Nu se administrează concomitent cu preparate din plante ce conțin sunătoare (Hypericum perforatum)

Apariția unor reacții adverse poate impune întreruperea temporară și/sau scăderea dozei de tivozanib.

În cazul omiterii unei doze, nu trebuie administrată o doză de substituție pentru a compensa doza uitată. Următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

În cazul în care pacientul prezintă vărsături, nu trebuie să utilizeze o doză de substituție; următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

În cazul în care este necesară reducerea dozei, doza de tivozanib poate fi scăzută la 890 micrograme o dată pe zi, cu schemă normală de tratament de 21 zile cu doză zilnică, urmată de o perioadă de pauză de 7 zile.

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

Durata tratamentului- până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă, precum și în cazul refuzului pacientului de a continua terapia.

V. Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutică:

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

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

- Evaluare imagistică – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

VI. 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

VII. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă). La aproximativ o treime din pacienți, hipertensiunea arterială a apărut în primele 2 luni de tratament. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu tivozanib. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială și tratați, dacă este necesar, cu medicamente anti-hipertensive, conform practicilor medicale standard. În caz de hipertensiune arterială persistentă, în ciuda tratamentului anti-hipertensiv, doza de tivozanib trebuie redusă sau

tratamentul trebuie întrerupt și re-inițiat cu o doză mai mică după ce tensiunea arterială este controlată, conform evaluării clinice. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în cazurile de hipertensiune arterială severă persistentă, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă sau alte complicații ale hipertensiunii arteriale. Totuși, pacienții cărora li se administrează medicamente anti-hipertensive trebuie monitorizați pentru hipotensiune arterială atunci când tivozanibul este întrerupt temporar sau permanent.

Evenimente tromboembolice arteriale

În studiile clinice cu tivozanib, au apărut evenimente tromboembolice arteriale (ETA). Factorii de risc pentru ETA includ bolile maligne, vârsta > 65 ani, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat, hipercolesterolemie și boală tromboembolică preexistentă. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETA în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau care au prezentat astfel de evenimente (cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral).

Evenimente tromboembolice venoase

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (ETV) incluzând embolia pulmonară și tromboza venoasă profundă. Factorii de risc pentru ETV includ intervenții chirurgicale majore, traume multiple, ETV preexistente, vârsta înaintată, obezitate, insuficiență cardiacă sau respiratorie și imobilitate prelungită. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETV în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Decizia privind tratamentul, în special la pacienții care prezintă risc de ETV, trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Insuficiență cardiacă

În studiile clinice cu tivozanib utilizat în monoterapie pentru tratarea pacienților cu CCR, a fost raportată insuficiență cardiacă. Semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu tivozanib. Abordarea evenimentelor de insuficiență cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a terapiei și/sau scăderea dozei de tivozanib, plus tratamentul cauzelor principale potențiale ale insuficienței cardiace, de exemplu hipertensiune arterială.

Hemoragie

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente hemoragice. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau au antecedente de sângerare. În cazul în care orice sângerare necesită intervenție medicală, tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt temporar.

Proteinurie

Proteinuria a fost raportată în studiile clinice cu tivozanib. Se recomandă monitorizarea proteinuriei înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului. Pentru pacienții care prezintă proteinurie de grad 2 (> 1,0-3,4 g/24 ore) sau grad 3 (\geq 3,5 g/24 ore), doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar. În cazul în care

pacienții dezvoltă proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic), tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent. Factorii de risc pentru proteinurie includ hipertensiunea arterială.

Hepatotoxicitate

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST și bilirubinei. Majoritatea creșterilor valorilor serice ale AST și ALT nu au fost însoțite de creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Valorile AST, ALT, bilirubinei și fosfatazei alcaline trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib, din cauza riscului potențial de hepatotoxicitate.

Tivozanib nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie tratați doar cu o capsulă de tivozanib de 1340 micrograme o dată la două zile, deoarece pot prezenta un risc crescut de reacții adverse din cauza expunerii mari induse de doza de 1340 micrograme administrată în fiecare zi. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează tivozanib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, cu monitorizarea atentă a tolerabilității.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

În studiile clinice, un singur caz de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a fost confirmat după tratamentul cu tivozanib. SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări de vedere și neurologice. Poate să apară hipertensiune arterială ușoară până la severă. Diagnosticul de SEPR se confirmă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent la pacienții ce prezintă semne sau simptome ale SEPR. Siguranța re-inițierii tratamentului cu tivozanib la pacienții cu antecedente de SEPR nu este cunoscută și trebuie utilizat numai cu prudență la acești pacienți.

Prelungire a intervalului QT

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportată prelungirea intervalului QT. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare. Se recomandă utilizarea tivozanibului cu prudență la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau alte afecțiuni cardiace pre-existente și la cei cărora li se administrează alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT. Se recomandă monitorizarea inițială și periodică a electrocardiogramelor și menținerea valorilor electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele normale.

Perforație/fistulă gastrointestinală

Se recomandă monitorizarea periodică a simptomelor de perforație sau fistulă gastrointestinală pe parcursul tratamentului cu tivozanib și utilizarea cu prudență a tivozanibului la pacienții cu risc de perforație sau fistulă GI.

Complicații ale procesului de cicatrizare (vindecare a rănilor)

Din motive de prudență, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu tivozanib la pacienții supuși unor proceduri chirurgicale majore. Decizia de reluare a tratamentului cu

tivozanib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a procesului adecvat de cicatrizare (vindecarea rănilor).

Hipotiroidism

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportat hipotiroidism. S-a observat că hipotiroidismul apare oricând în timpul tratamentului cu tivozanib, dezvoltându-se încă din primele două luni de la inițierea tratamentului. Factorii de risc pentru hipotiroidism includ antecedente de hipotiroidism și utilizarea medicamentelor anti-tiroidiene. Funcția tiroidei trebuie monitorizată înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicilor medicale standard.

Vârstnici

Disfonia, diarea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar și hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți că pacienții vârstnici pot prezenta risc crescut de reacții adverse.

Tartrazină

Capsulele Fotivda 890 micrograme conțin tartrazină (E102) care poate provoca reacții alergice.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Fotivda, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

VIII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

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

- Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.
- Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*):

- ca tratament de primă linie:
 - în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
 - în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*;
 - în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
 - în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*.

* inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat

- pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcină¹ ;
- alăptarea;
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.

¹ Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib

IV. TRATAMENT:

Forma de prezentare

Capsule, concentrație 100 mg

Doze

monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg (1 capsulă) de două ori pe zi, administrate oral.

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Mod de administrare

Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.

Ajustarea dozelor

- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse*

Reacție adversă	Apariția reacției adverse	Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 Sau Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
	A treia	Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg o dată pe zi.
Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinib.

* Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după inițierea tratamentului, la unii dintre pacienții cu LLC tratați cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - nu trebuie administrați concomitent cu acalabrutinib;
- În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu acalabrutinib timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;
 - la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice;
 - monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;
- La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu acalabrutinib, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât acalabrutinib.
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a acalabrutinib cu inhibitori ai pompei de protoni.

Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H₂ (de exemplu, ranitidină sau famotidină). În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore. În cazul utilizării de antagoniști ai receptorilor histaminergici H₂, acalabrutinib trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.
- Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu acalabrutinib.
- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu acalabrutinib și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentrațiile plasmatiche de acalabrutinib.

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

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

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu acalabrutinib în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei, și

- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină².

² După o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.”

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 333 cod (L01FX02): DCI
GEMTUZUMAB OZOGAMICIN**

I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienti cu varsta de 15 ani si peste, cu leucemie mieloida acuta, CD33 pozitiv.

III. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (dextran 40, zahar, clorura de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic anhidru).

IV. Tratament:

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata a 2 ore. NU trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

DOZE:

Inducție:

Doza recomandată de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este de 3 mg/m² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg), administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Zilele 1, 4 și 7, în asociere cu DNR 60 mg/m² /zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 și AraC 200 mg/m² /zi, administrată prin perfuzie continuă, în Ziua 1 până în Ziua 7. Dacă este necesară o a doua inducție, GEMTUZUMAB OZOGAMICIN nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua terapii de inducție. Exclusiv DNR și AraC trebuie administrate în timpul celui de-al doilea ciclu de inducție, în următoarele doze recomandate: DNR 35 mg/m² /zi în Zilele 1 și 2, iar AraC 1 g/m² la interval de 12 ore, în Ziua 1 până în Ziua 3.

Consolidare:

Pentru pacienții care prezintă remisie completă (RC) ca urmare a inducției, definită ca mai puțin de 5% blaști într-o măduvă normocelulară și un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de $1,0 \times 10^9$ celule/l, cu un număr de trombocite de 100×10^9 /l sau mai mult în sângele periferic, în absența transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m² pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m² la interval de 12 ore, doza fiind administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Ziua 1 până în Ziua 4) și cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN administrat intravenos (3 mg/m² per doză, administrare sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, până la o doză maximă de un flacon de 5 mg în Ziua 1).

Ciclul de tratament	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	daunorubicina	citarabina
Inductie	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Zilele 1, 4 și 7	60 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 3	200 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 7
A 2a inductie (daca este necesar)	-	35 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 3
Ciclul de consolidare 1 ^a	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m ² /zi în Ziua 1	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4
Ciclul de consolidare 2 ^a	3 mg/m ² per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m ² /zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m ² /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4

^apentru pacienti care prezinta o remisiune completa (RC) dupa inductie

Modificările dozei de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Atenționări:

La pacienții tratați cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN a fost raportată hepatotoxicitate, inclusiv insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol, uneori letală, și boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SSO). La pacienții cu BVO/SSO trebuie întreruptă administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN, iar pacienții trebuie tratați în conformitate cu practica medicală standard.

În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacții legate de perfuzie, inclusiv anafilaxie. Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antihistaminic și acetaminofen (sau paracetamol), cu 1 oră înainte de administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN. Perfuzia trebuie întreruptă imediat la pacienții la care apar reacții adverse severe, în special dispnee, bronhospasm sau hipotensiune arterială semnificativă clinic. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în mod serios la pacienții care dezvoltă semne sau simptome de anafilaxie, inclusiv simptome respiratorii severe sau hipotensiune arterială semnificativă clinic.

VI. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost volum):

Mogamulizumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică

II. DIAGNOSTIC:

Diagnosticul și clasificarea leucemiilor cu plasmocite (*plasma cell leukemia*, PLC) trebuie să se bazeze întotdeauna pe o combinație de date clinice, histologice, imunofenotipice și genetice. În anumite cazuri, punerea în evidență a receptorilor celulelor T clonale sau identificarea modificărilor genetice de tip rearanjare a genelor pentru imunoglobuline în leziunea cutanată sau sângele periferic, pot fi valoroase pentru diagnostic. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice și histopatologice rămân factorii decisivi, cei mai importanți pentru planificarea tratamentului. PLC trebuie clasificate în funcție de criteriile din clasificarea revizuită a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2017

În toate cazurile trebuie efectuată o stadializare adecvată pentru a exclude prezența unei boli extracutanate. Citometria în flux a probei din sângele periferic este de obicei recomandată în toate stadiile MF. Cu toate acestea, este discutabil dacă aceasta este justificată la pacienții fără suspiciune de SS.

Tomografia computerizată (CT) și/sau tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) sunt opționale în stadiul incipient al MF.

Recomandări pentru evaluarea stadializării la pacienții cu MF/SS - Limfoame cutanate primare:

Ghidul ESMO de practică clinică

Examen fizic complet, inclusiv:

- Determinarea tipului de leziuni cutanate
- Identificarea tuturor adenopatiilor palpabile, în special a ganglionilor cu diametrul cel mai mare de 1,5 cm sau a celor fermi, cu contur neregulat, grupați sau fiți.
- Identificarea oricăror organomegalii prezente

Biopsie cutanată

- Din zona cu indurația cea mai mare dacă se prelevează o singură biopsie
- Examen histopatologic și imunofenotipare de rutină
- Evaluarea rearanjării genetice a clonelor receptorilor celulelor T (TCR) (opțional)

Analize de sânge

- Hemoleucogramă completă cu analiză celulară diferențială, teste ale funcției hepatice, LDH, teste complete de biochimie
- Rearanjările genei TCR și corelația cu orice clonă de la nivel cutanat (opțional)
- Identificarea limfocitelor anormale fie prin numărarea celulelor Sézary cu determinarea numărului absolut de celule Sézary și/sau prin citometrie în flux (inclusiv CD4/CD7– sau CD4/CD26) (opțional)

Teste radiologice

- CT torace, abdomen și pelvis; ± FDG-PET (opțional la pacienții cu MF în stadiu incipient)

Biopsia ganglionilor limfatici

- Biopsie excizională la pacienții cu un ganglion limfatic cu diametrul de 1,5 cm și/sau cu ganglioni fermi, cu contur neregulat, grupați sau fițși
- Evaluări histologice, imunochimice și de rearanjare a genei TCR de rutină

III. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienți adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică
- Pacienții cu MF sau SS în stadiul IB–IVB³ confirmate histologic, recidivate sau refractare
- Status de performanță ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1 sau 0 și funcție hematologică, hepatică și renală adecvată
- Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B înainte de instituirea tratamentului cu mogamulizumab

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Transformarea celulelor mari (**large cell transformation, LCT**)
- Status de performanță ECOG >1 și funcție hematologică, hepatică și renală inadecvată
- Metastaze la nivelul sistemului nervos central, boli autoimune active, afecțiuni intercurrente necontrolate semnificativă clinic și istoric de transplant alogen

V. TRATAMENT:

DOZE:

Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de cel puțin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în Zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Mogamulizumab trebuie administrat în interval de 2 zile față de ziua programată. Dacă o doză este omisă mai mult de 2 zile, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil, după care schema de tratament se reia cu administrarea dozelor respectând noile zile programate.

Pentru prima perfuzie cu Mogamulizumab se recomandă pre-medicație cu un antipiretic și un antihistaminic. Dacă apare o reacție la perfuzie, administrați pre-medicația și pentru perfuziile ulterioare cu Mogamulizumab

MODIFICAREA DOZEI:

În cazul unei erupții cutanate tranzitorii (asociate cu medicamentul) de grad 2 sau 3 (moderată sau severă), tratamentul cu mogamulizumab trebuie întrerupt, iar erupția cutanată

trebuie tratată corespunzător până la ameliorarea la grad 1 sau mai puțin (severitate ușoară), moment în care tratamentul cu mogamulizumab poate fi reluat.

Administrarea Mogamulizumab trebuie să fie întreruptă definitiv în cazul unei erupții cutanate care pune viața pacientului în pericol (de gradul 4).

Perfuzia cu Mogamulizumab trebuie întreruptă temporar în cazul reacțiilor ușoare până la moderate (gradele 1-3) asociate cu perfuzia, iar simptomele trebuie tratate. Viteza perfuziei trebuie redusă cu cel puțin 50% atunci când se reia perfuzia, după remisia simptomelor. Dacă reacția apare din nou, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei.

Administrarea Mogamulizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul unei reacții asociate cu perfuzia care pune viața în pericol (de gradul 4)

DURATA TRATAMENTULUI:

Tratamentul cu mogamulizumab continuă până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

- Dacă pacientul prezintă răspuns global complet (RC), acesta poate continua tratamentul până la apariția unei toxicități inacceptabile sau până la progresia bolii, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- Evaluările de eficacitate se vor baza pe răspunsul la tratament (răspuns parțial [RP] sau mai bun)
- Răspunsul global va fi evaluat pe baza răspunsurilor din fiecare compartiment (cutanat, sangvin, limfatic, visceral)⁴

Scorul global compus

Scorul global	Definiție	Cutanat	Ganglioni limfatici	Organe interne	Sânge
RC	Disparația completă a tuturor dovezilor clinice de prezență a bolii	RC	Toate categoriile prezintă RC/NI		
RP	Regresia bolii măsurabile	RC	RC/NI nu este prezent în toate categoriile și nicio categorie nu prezintă BP		
		RP	Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, cel puțin una prezintă RC sau RP		
BS	Incapacitatea de a obține RC, RP; fără BP	RP	Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, niciuna nu prezintă RC sau RP		
		BS	RC/NI, RP, BS prezente la oricare dintre categorii și nicio categorie nu prezintă BP		
BP	Boală progresivă	Progresia bolii în orice categorie			
Recidivă	Reapariția bolii la pacienți cu RC anterior	Recidivă în orice categorie			

Abrevieri în tabel: BP = progresia bolii; BS = boală stabilă; NI = noni-involved (fără implicare); RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Pacienții cărora li se administrează mogamulizumab pot prezenta erupții cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele pot fi severe și/sau grave.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea simptomelor sau a semnelor care sugerează sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) . Dacă apar aceste semne sau simptome, administrarea Mogamulizumab trebuie întreruptă, iar tratamentul nu trebuie reluat decât dacă se exclude diagnosticul de SSJ sau NET, iar reacția cutanată tranzitorie se remite până la gradul 1 sau mai puțin. Dacă apare SSJ/NET, trebuie să se administreze terapia medicamentoasă adecvată.

La pacienții tratați cu mogamulizumab au fost observate reacții acute asociate cu perfuzia. Reacțiile asociate cu perfuzia au fost preponderent de gravitate ușoară până la moderată, cu toate că au existat puține raportări de reacții severe (gradul 3). Cele mai multe reacții asociate cu perfuzia apar în timpul primei perfuzii sau la scurt timp după aceasta (toate în interval de 24 de ore de la administrare), iar incidența scade pe parcursul tratamentelor ulterioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul perfuziei și după aceasta. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă imediat și definitiv și trebuie să se administreze terapia medicamentoasă corespunzătoare.

Pacienții cu MF sau SS tratați cu mogamulizumab sunt expuși unui risc crescut de infecții grave și/sau reactivare virală. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de infecție și trebuie tratați prompt.

A fost raportat un risc mai mare de complicații după transplant dacă mogamulizumab este administrat cu puțin timp înainte de TCSH (într-un interval de aproximativ 50 de zile). Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat mogamulizumab. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, prin teste de laborator și teste clinice adecvate pentru evaluarea statusului electrolitic, ale hidratării și ale funcției renale, în special în prima lună de tratament, în conformitate cu cele mai bune practici medicale .

Pacienții care au factori de risc asociați cu boala cardiacă trebuie monitorizați și trebuie luate măsuri de precauție corespunzătoare.

VII PRESCRIPTORI:

Tratamentul trebuie instituit și supravegheat de medici în specialitatea hematologie și oncohematologie cu experiență în tratamentul afecțiunilor oncologice și trebuie administrat numai de profesioniști din domeniul sănătății, într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare.”

DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)

1. INTRODUCERE

I.1. Definiție/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamația necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimotoase, arteriole, capilare și venule și asociate cu prezența de anticorpi circulanți anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 – 96% dintre pacienți.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive I următoarele entități clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică a tractului respirator și inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică și frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune în absența inflamației granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPa), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică și bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali și 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).

Țintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) și mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescență indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor și în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară și distrucția peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ținte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina și lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene țintă în vasculite PR3-ANCA pozitive și vasculite MPO-ANCA pozitive definește mai bine grupe omogene de pacienți decât elementele clinico-patologice prezentate și lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificați.

Există frecvențe diferite a PR3-ANCA și MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienții cu GPA au PR3-ANCA și 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecțiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. Propiltiouracil) și siliciu au fost implicați în pozitivitatea ANCA.

I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate și mortalitate crescute secundare evoluției ciclice cu remisiuni și recăderi și reacțiilor adverse secundare medicației utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA și PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidență anuală pentru GPA, PAM și GEPA sunt respectiv 2,1 – 14,4, 2,4 – 10,1 și 0,5 – 3,7/milion, prevalența vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 – 184/milion. Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru GPA, PAM și GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 – 91%, 45 – 76% și 60 – 97%.

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

Având în vedere că actualmente nu există criterii de clasificare sau de diagnostic validate pentru vasculitele ANCA pozitive și că ANCA nu au specificitate de 100% pentru vasculitele ANCA pozitive, diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive rămâne încă o provocare.

Diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive se bazează pe identificarea ANCA fie prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA), sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în asociere cu variate simptome/semne clinice și investigații paraclinice inclusiv de tip imagistic evocatoare pentru diagnosticul pozitiv al acestui grup de boli. Biopsia tisulară (renală, pulmonară, cutanată, sinusală etc.) cu identificarea glomerulonefritei pauci-imune sau vasculitei necrotice a vaselor mici sau medii cu sau fără evidențiere de granuloame peri sau extravasculare reprezintă “standardul de aur” în diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive.

II.2. Evaluare

- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activității bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe și sisteme afectate și evaluarea stării de sănătate.
- Evaluarea activității 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 puțin activă.
- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.
- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

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, selecția terapiilor

fiind făcută în funcție de forma de boală, terapiile anterioare, complicațiile induse de boală sau de tratament și caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidității și mortalității în acest grup de boli, transformându-le din boli potențial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni și recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalența crescută a GPA și a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice și a posibilităților evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:

- terapia de inducție a remisiunii cu durată de 3 – 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiție rapidă a inflamației organelor și sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la discontinuarea lor. “Ținta terapiei de inducție” la 3 – 6 luni este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în absența terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absența tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).

Selecția terapiei imunosupresoare sau biologice de inducție a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienții cu boală amenințătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situația pacienților cu manifestări amenințătoare de viață (insuficiență renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienții fără boală amenințătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.

- terapia de menținere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 – 3 ani efectuată cu scopul de a menține inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în vederea diminuării “damage-ului” tisular indus de boală sau de tratament, se realizează cu imunosupresoare sau biologice (RTX) selecționate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducția remisiunii: astfel, pacienții la care remisiunea s-a obținut cu CF și glucocorticoizi pot fi trecuți pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX), pacienții la care remisiunea s-a obținut cu RTX și glucocorticoizi pot fi trecuți pe RTX.

“Ținta terapiei de menținere a remisiunii” la 2 – 3 ani este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate răspunzătoare de “damage” tisular în absența terapiei cu glucocorticoizi și imunosupresoare sau biologice.

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menținere a remisiunii și care se asociază cu creșterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducție a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.
- terapia formelor rezistente la CF: deși CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienți nu răspund la CF; se definește prin absența scăderii BVAS cu 1 punct sau apariția unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă și mai sigură în această situație.

III.2. Locul rituximabului (original și biosimilar) în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

Rituximab (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafața limfocitelor B, inducând depleția celulelor B implicate în producția de autoanticorpi cum sunt ANCA.

Actualmente, în conformitate cu studiile internaționale controlate, RTX este indicat atât în terapia de inducție a remisiunii cât și în terapia de menținere a remisiunii la pacienții cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) și poliangiita microscopică (PAM) sever active.

III.2.1. Criteriile de includere a pacienților cu GPA și PAM în tratamentul cu RTX (original și biosimilar)

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX (original și biosimilar) este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani;
2. confirmarea diagnosticului de vasculită ANCA pozitivă:
 - pozitivitate pentru ANCA prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA) sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului), cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;
 - combinație de simptome/semne și teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA și PAM cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

Pentru pacienții cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa4).

- biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezența de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici și/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentație doveditoare) numai în situația când este posibilă efectuarea ei;
3. confirmarea gradului de activitate al bolii:
 - forme sever active de GPA și PAM de tip boală amenințătoare de organ sau boală amenințătoare de viață (afectare renală severă și progresivă; afectare pulmonară severă și progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă și oculară severă și progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducție a remisiunii) cu BVAS \geq 3.
 - asociate cu una dintre următoarele condiții:
 4. contraindicații/intoleranță la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:
 - hipersensibilizare la CF;
 - deteriorare severă a funcției măduvei osoase în special la pacienții care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;
 - cistită și obstrucție a tractului urinar;

sau

5. forme de boală rezistente la CF care nu au atins remisiunea în 3 – 6 luni de tratament cu CF (cu documentație doveditoare).

Sau

6. tratamentul ulterior cu CF ar depăși doza cumulativă maximă (25 g) stabilită de producător.

Sau

7. antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

8. la pacienți cu potențial reproductiv, în vederea prezervării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.

III.2.2. Screening-ul necesar anterior inițierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

III.2.2.1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienți indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT \geq 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

III.2.2.2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei biologice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminase hepatice înainte de inițierea 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 inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

III.2.3.1. Schema de administrare a rituximabului (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM sever active:

- 375 mg/m² săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 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 și renunțarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării “țintei” terapiei de inducție a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimetoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) 1 tabletă zilnic pentru 5 – 7 zile sau 2 tablete pe zi de trei ori timp de o săptămână.

III.2.3.2. Schema de administrare a rituximabului (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM sever active

- 2 perfuzii a 500 mg intravenos, separate printr-un interval de 2 săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie de 500 mg intravenos la interval de 24 săptămâni.

Administrarea rituximabului (original și biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților cu risc crescut de

recurență a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menținere a remisiunii până la 5 ani.

După inducția remisiunii cu rituximab (original și biosimilar), tratamentul de menținere a remisiunii cu rituximab (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM nu trebuie inițiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de rituximab (original și biosimilar).

După inducția remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menținere a remisiunii cu rituximab (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM trebuie inițiat în interval de 4 săptămâni de la obținerea remisiunii.

III.2.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM active sever

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face astfel:
 - I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
 - a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
 - a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face cu:
 - examen clinic
 - investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
 - evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison \leq 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
 - evaluarea “damage-ului” indus de boală sau tratament: VDI
 - evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
 - determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

III.2.4.1. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM active sever

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face la 24 săptămâni
- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face cu:
 - examen clinic
 - investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
 - evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison \leq 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
 - evaluarea “damage-ului” indus de boală sau tratament: VDI
 - evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
 - determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

III.2.5. Contraindicații și criterii de excludere a rituximabului (original și biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
2. pacienții cu hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
3. pacienții cu infecții cronice active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
4. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
5. pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
6. hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.
7. sarcina și alăptarea.
8. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
10. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
11. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
12. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
13. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
14. pierderea calității de asigurat.

IV. Prescriptori

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator, imagistice și histologice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției 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, creșterea screeatininei cu > 30%)
 - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidități

- medicație
- 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 și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv)
- evaluarea activității bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanț biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

Pentru inițierea terapiei biologice cu RTX (original și biosimilar) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original și biosimilar). Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleași criterii de protocol ca și medicul prescriptor care inițiază și supraveghează tratamentul cu RTX (original și biosimilar).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

Anexa Nr. 1

<p>1. manifestări generale</p> <ul style="list-style-type: none"> - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg 	<p>6. manifestări cardiovasculare</p> <ul style="list-style-type: none"> - absența pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficiența cardiacă congestivă
<p>2. manifestări cutanate</p> <ul style="list-style-type: none"> - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate 	<p>7. manifestări digestive</p> <ul style="list-style-type: none"> - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
<p>3. manifestări mucoase/oculare</p> <ul style="list-style-type: none"> - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamație glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere încețoșată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii) 	<p>8. manifestări renale</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipertensiune arterială - proteinuria > 1+ - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 – 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 – 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creșterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearance-ului creatininei cu > 25%
<p>4. manifestări oto-rino-laringologice</p> <ul style="list-style-type: none"> - secreție nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului 	<p>9. Manifestări neurologice</p> <ul style="list-style-type: none"> - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
<p>5. manifestări pulmonare</p> <ul style="list-style-type: none"> - wheezing - noduli sau cavități - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronșică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficiență respiratorie 	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită	7. manifestări vasculare periferice - absența pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absența pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicație > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate și mucoase - alopecia - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie - orbie (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucție a peretelui orbital	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreție cronică/cruste - colaps al șei nasului/perforație septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecție - insuficiență mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5. manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respirației - afectarea funcției pulmonare	11. manifestări toxice medicamentoase - insuficiență gonadală - insuficiență medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

Anexa Nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifați 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

Activități obișnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activități în familie, timp liber)

- Nu am probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
- Am unele probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
- Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activitățile mele obișnuite

Durere/Stare de disconfort

- Nu am dureri sau stare de disconfort
- Am dureri sau o stare de disconfort moderate
- Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Neliniște/Deprimare

- Nu sunt neliniștit/ă sau deprimat/ă
- Sunt moderat neliniștit/ă sau deprimat/ă
- Sunt extrem de neliniștit/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 puteți imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteți imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicați pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceți acest lucru cu un X pe scara din dreapta.

Anexa Nr. 4

Criterii de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)

1. Sediment urinar anormal: microhematurie (> 5 hematii/câmp microscopic) sau cilindri hematici
2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavități, infiltrate fixe
3. Ulcere orale sau secreții nazale (purulente sau sanghinolente)
4. Inflamație granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereții vaselor sau arii perivasculare sau extravasculare)
Prezența a 2 – 4 criterii se asociază cu sensibilitate de 88,2% și o specificitate de 92,0%

”

DCI: PANITUMUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 138, cod (L01XC08): DCI PANITUMUMABUM

Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienții la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcină/alăptarea

- reacții cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat și/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

DCI: OFATUMUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 139, cod (L01XC10): DCI OFATUMUMAB

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Leucemia Limfatică Cronică (LLC)

II. INDICAȚII TERAPEUTICE

1. Leucemia limfatică cronică netratată anterior - pentru pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină - Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;
2. Leucemia limfatică cronică refractară - la pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină și alemtuzumab;
3. Leucemia limfatică cronică recidivată (definită ca un pacient căruia i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC și care a obținut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parțial(ă), dar care, după o perioadă de șase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii) - Ofatumumab în asociere cu Fludarabina și Ciclofosfamida
4. Vârsta > 18 ani;

III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaționale cu boală activă care necesită tratament; boală activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit:
 - a. insuficiența medulară progresivă (dezvoltare/agravare anemie și/sau trombocitopenie)
 - b. splenomegalie masivă (> 6 cm sub rebordul costal)/progresivă/simptomatică
 - c. limfadenopatie masivă (> 10 cm în diametrul cel mai mare)/progresivă/simptomatică
 - d. limfocitoza progresivă cu creștere > 50% în 2 luni sau timp de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni
 - e. Oricare dintre următoarele simptome:
 - scădere ponderală $\geq 10\%$ în ultimele 6 luni
 - status de performanță ECOG ≥ 2 (incapabil de muncă sau de a desfășura activități uzuale)
 - Febra > 38° cu durata de ≥ 2 săptămâni fără dovadă de infecție
 - Transpirații nocturne cu durata de > 1 lună fără dovadă de infecție
2. Leucemie limfatică cronică:
 - a. netratat anterior
 - b. ineligibilă pentru tratamentul pe bază de fludarabina datorită comorbidităților
3. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabina și Alemtuzumab,
4. Leucemie limfatică cronică recidivată
5. Vârsta peste 18 ani

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

Infecții severe, active:

1. Hepatita cronică VHB + activă

2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ȘI EVALUARE RISC:

1. anamneza, examen clinic
2. hemoleucograma + formula leucocitară
3. examen medular
4. imunofenotiparea limfocitelor din sânge și/sau măduva prin citometrie în flux sau
5. examen histopatologic + teste imunohistochimice
6. testele citogenetice și de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serica, funcția renală, funcția hepatică
8. examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
9. testarea infecției cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toți pacienții înainte începerii tratamentului (cel puțin AgHBs și anti HBc) deoarece pacienții cu hepatita activă trebuie excluși din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluați și să primească acordul specialistului hepatolog.

VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicație

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

Doze:

LLC netratată anterior:

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

LLC refractară

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4 - 5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina și Ciclofosfamida

Mod de administrare:

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluția pentru perfuzie se obține prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) și trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei inițiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacții rata de perfuzie va crește (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore și 30 min.
- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/ora cu o creștere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.
 - În cazul unor reacții adverse ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
 - În cazul unei reacții adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare:

- Evaluare preterapeutică
 - Verificarea diagnosticului
 - Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezența/absența semne B, hemograma completă
 - înregistrare status performanță (ECOG)
 - hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
 - alte analize de biochimie, funcție renală, hepatică și ionograma
 - teste virale - AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
 - opțional, deleția 17 / mutație p53
 - evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc apariție sindrom de liza tumorală cu prevenția și tratarea acestuia

- Monitorizare hemoleucograma: a fost semnalată apariția neutropeniei prelungite și a neutropeniei cu debut întârziat.
- Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Ofatumumab.
 - În cazul pacienților cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecțioase pentru supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB.
 - Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie monitorizați pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab și timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienții cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizați atent.

Modificări de doze:

- toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală ușoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Evaluarea eficacității terapeutice se face pe baza criteriilor de răspuns recomandate în Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al Național Cancer Institute Working Group (NCIWG).

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.
- Reacții severe și recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Reactivarea hepatitei B în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariția de aritmii cardiace grave sau care pun viața pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

DCI IPILIMUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 140, cod (L01XC11): DCI IPILIMUMAB

Indicație: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)

I. Indicații:

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

II. Criterii de includere

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic
- Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)
- Status de performanță ECOG 0-2*) (*vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunității, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru ipilimumab*) (*vezi observația de mai jos)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*) (*vezi observația de mai jos)
- Insuficiență hepatică severă*) (*vezi observația de mai jos)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)* (*vezi observația de mai jos)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)* (*vezi observația de mai jos)

*) **Observație:** pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologice, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente

imunopresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă.

Ipilimumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

- doza recomandată este de **3 mg/kg** administrat intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

Regimul de inducție recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. 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 (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita reținerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab și inițierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunopresoare.

Nu se recomandă reducerea dozelor.

Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reținerea dozelor sunt prezentate în R.C.P-ul produsului.

Doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, 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 imunopresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la intervale de 8 - 16 săptămâni, în funcție de decizia medicului curant.
- Pentru a confirma etiologia, reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- 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 nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boală existente)
- Tratamentul cu ipilimumab trebuie **oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun** cât și în cazul **unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol** - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

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

DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB

Indicație: Carcinomul renal avansat

I. Indicații:

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaționale 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* (*vezi observația de mai jos).

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

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

***) Observație:**

Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate / ale afecțiunii oncologice: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice.*

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu:** *boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).*

Prezenta unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesita tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

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

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. **Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după**

finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior, monitorizarea imagistica va fi efectuată 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 și 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 să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei **reacții adverse severe mediată imun**, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VIII. Prescriptori

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

DCI: BRENTUXIMAB

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

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

- Tratatamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratatamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
 - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
 - după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratatamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
- În asociere cu ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (CHP) pentru pacienții adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
- Tratatamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
- Tratatamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior

Diagnostic

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

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL. Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:
 - computer tomografie al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
 - tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)
 - datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
 - hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;
 - testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
 - stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat,

intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratatment al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);

- testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
 - chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
 - **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanți factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor**,
 - după TCSA (transplant de celule stem autologe)
 - după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Pacienți adulți cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**:
 - pacienții care nu au obținut remisiunea completă după terapia de primă linie
 - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
 - pacienții care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recaderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**
- **Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior**

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
- administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

IV. TRATAMENT

- **LH netratat anterior**
 - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28

zile, timp de 6 cicluri.

- Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.
- **LH recidivat sau refractar**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
 - Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.
- **LH cu risc de recidivă sau progresie**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
 - Tratamentul cu ADCETRIS trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.
- **LACMs netratat anterior**
 - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
 - Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.
 - Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienții cu LACMs netratat anterior
- **LACMs recidivat sau refractar**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
 - Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.
- **LCCT**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
 - Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
 - Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x

greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să între 100 kg.

- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< \text{LIN} -1.500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} -1,5 \times 10^9/\text{l}$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea devine \leq grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) sau 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.
 - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea \leq grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);
 - se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Durata tratamentului:

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția

leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
- Monitorizarea funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.
- Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)
- Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporală crescut.
- Atenție în cazul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.
- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) și limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brentuximab vedotin:

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.”

DCI PERTUZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 143, cod (L01XC13): DCI PERTUZUMABUM

I. Indicație

- A. Cancer mamar incipient – Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie pentru:
- Tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență
 - Tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență
- B. Prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

Pertuzumab este indicat *în asociere cu trastuzumab și taxani (docetaxel / paclitaxel)* la pacienții adulți cu ***carcinom mamar HER2-pozitiv, avansat (metastatic sau recurent local inoperabil)***, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansată (***prima linie de tratament pentru boala avansată***).

II. Criterii de includere:

- pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurență*
- stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă**)
- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2
- FEVS \geq 50%.

* În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonalni negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonalni și de afectarea ganglionară.

** în cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonalni.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- sarcina/alăptare;
- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți
- tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puțin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situații:
 - o semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
 - o scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %
 - o FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de $\geq 10\%$ sub valorile anterioare tratamentului.
 - o în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (**fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului**)
- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu pertuzumab.
- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorită toxicității specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologică sau neuropatie periferică), tratamentul cu Pertuzumab și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

IV. Durata tratamentului:

- În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asocieră cu Trastuzumab și chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament și cu posibilitatea de continuare ulterior intervenției chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă)
- În cazul tratamentului adjuvant ***, pertuzumab trebuie administrat în asocieră cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

- In cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continua până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

*** inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor ramase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab, trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență

V. Schema terapeutică la trei săptămâni:

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab este de **840 mg**, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a **60 minute**, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de **420 mg** administrată pe o durată de **30 până la 60 minute**.

Atunci când se administrează cu pertuzumab, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

- o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală
fie ca
- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

VI. **Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală.

DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 144, cod (L01XC14): DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

I. Indicații:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*), separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

2. incipient – în cazul tratamentului adjuvant al pacienților adulți care prezintă boala invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti-HER2.

*) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.

II. Criterii de includere:

- a. vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2;
- c. FEVS \geq 50%.
- d. pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:
 - stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
 - stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-emtansine în liniile anterioare.
 - neoplasm mamar local avansat inoperabil.
 - boala în evoluție locoregională sau la distanță, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
 - boala invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti-HER2.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară

cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

- sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1
- Pacienți cunoscuți cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri în total, cu excepția cazurilor de recurență a bolii sau toxicități inacceptabile pentru stadiul incipient

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza inițială este de 3.6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2.4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la ≤ 5 x LSN)	Gradul 3 (mai mare ca 5 până la ≤ 20 x LSN)	Gradul 4 (mai mare ca 20 x LSN)
Nu este necesară modificarea dozei	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 ($> 2,5$ până la < 5 x LSN; apoi se va reduce doza)	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 ($< > 1,5$ până la ≤ 3 X LSN)	Gradul 3 ($< > 3$ până la ≤ 10 X LSN)	Gradul 4 (< 10 X LSN)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> LSN$ până la $1,5$ x LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> LSN$ până la $1,5$ x LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la $< 50000/mm^3$)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: $< 25.000/mm^3$)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75000/mm^3$). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75.000/mm^3$); și apoi se va reduce doza.

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

FEVS < 40%	FEVS > 45%	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este < 10% puncte sub valoarea inițială	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea inițială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcina/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI OBINUTUZUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 145, cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB

I. Indicația terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)** netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.
2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților cu **limfom folicular (LF)** care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.
3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab la pacienții care obțin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienților cu **limfom folicular în formă avansată**, netratați anterior.

II. Criterii de includere în tratament

- pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranță la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.
- pacienții cu limfom folicular în formă avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netratați anterior

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- nu se administrează Obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

A. Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile. Doza recomandată de obinutuzumab în asociere cu leukan este de 1000 mg.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

- **Ciclul 1 de tratament** - acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - Ziua 1:
 - în ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab; se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).
 - dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
 - dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.
 - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
 - Ziua 15 - doză completă (1000 mg)
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

B. Limfom folicular (LF):

a. Pacienți cu limfom folicular în formă avansată, netratați anterior - în combinație cu chimioterapie

- **Inducție:**
 - 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,
 - 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)
 - **Mentținere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab în combinație cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- **Terapie de inducție (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)**
 - Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:
 - Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
 - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
 - Ziua 15 - doză completă (1000 mg).
 - Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:
 - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).
- **Terapie de mentținere**
 - Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează (în funcție de care survine primul).

b. Pacienți cu limfom folicular care nu au răspuns sau au progresat în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

• **Inducție:**

- 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinație cu bendamustina
- **Mentținere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducție**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - o Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
 - o Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
 - o Ziua 15 - doză completă (1000 mg).
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - o Ziua 1 - doză completă (1000 mg).
- Bendamustina se administrează în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg/m²/zi

• **Terapie de mentținere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [$> 25 \times 10^9/l$] și/sau insuficiență renală [$Cl_{cr} < 70 \text{ ml/min}$] au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

- hidratare corespunzătoare
- uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau
- urat-oxidază (de exemplu, rasburicază) începând cu 12 - 24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

• **Ziua 1, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v: recomandat la pacienții cu LF și obligatoriu pentru pacienții cu LLC - cu o ora înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
- analgezic/antipiretic oral - cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
- antihistaminic - cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50 mg difenhidramină)

• **Ziua 2, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v. - cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
- analgezic/antipiretic oral - cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
- antihistaminic - cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)
- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară
- biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară
- biochimie: funcție renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- ionograma: potasiu seric
- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsă de răspuns sau intoleranță

VII. Prescriptori: Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

DCI DINUTUXIMAB BETA

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 146, cod (L01XC16): DCI DINUTUXIMAB BETA

INDICATII :

- Tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablativă și transplant de celule stem
- Pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală.

Înainte de tratamentul pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

În cazul pacienților cu antecedente de boală recurentă/rezistentă și al pacienților care nu au obținut un răspuns complet după terapia de primă linie, Dinutuximab Beta trebuie administrat în asociere cu interleukină-2 (IL-2).

Doze și mod de administrare

Tratamentul constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile.

Doza individuală se stabilește în funcție de suprafața corporală și trebuie să fie de 100 mg/m^2 per ciclu, în total.

Tratamentul se administrează de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic reacțiile alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care să fie disponibile imediat facilități complete de resuscitare.

Sunt posibile două moduri de administrare:

- perfuzie continuă pe durata primelor 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m^2
- sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m^2 , administrate pe o durată de 8 ore în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se asociază IL-2 cu Dinutuximab Beta, acesta trebuie administrat sub forma de injecții subcutanate

a câte 6×10^6 UI/m² pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de 60×10^6 UI/m² per ciclu. Primul ciclu de 5 zile trebuie să înceapă cu 7 zile înaintea primei perfuzii cu dinutuximab beta, iar al doilea ciclu de 5 zile trebuie să înceapă simultan cu perfuzia cu Dinutuximab Beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu de terapie cu dinutuximab beta).

Înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluați următorii parametri clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:

- pulsoximetrie > 94% în mediul ambient al camerei
- funcție adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile $\geq 500/\mu\text{l}$, număr de plachete $\geq 20000/\mu\text{l}$, hemoglobin $> 8,0$ g/dl
- funcție hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST) < 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- funcție renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) > 60 ml/min/1,73 m²

Modificarea dozei de Dinutuximab Beta

În funcție de evaluarea medicului referitoare la severitatea reacțiilor adverse la Dinutuximab Beta, pacienților li se poate reduce doza cu 50% sau li se poate întrerupe temporar perfuzia. Ca urmare, perioada de perfuzare este prelungită sau, dacă pacientul tolerează, ritmul perfuziei poate fi mărit până la 3 ml/oră (perfuzie continuă) pentru a administra doza totală.

Recomandări privind modificarea dozei de Dinutuximab Beta

○ Reacție adversă	○ Severitate	○ Modificarea tratamentului
○ Oricare	○ Grad 1-2	○ Se reduce ritmul perfuziei la 50% După rezolvare, se revine la ritmul inițial de perfuzie
○ Reacție de hipersensibilitate	○ de exemplu hipotensiune arterială	○ Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport După rezolvare, se revine la ritmul de perfuzie inițial
○ Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie		○ Se întrerupe perfuzia ○ După rezolvare, se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%

○ Oricare	○ Grad ≥ 3	○ Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport Se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%, dacă reacția adversă dispare ○ sau se ameliorează până la gradul 1-2 După rezolvare, se mărește până la ○ ritmul inițial
○	○ Recurentă	○ Se întrerupe perfuzia ○ Se reia în ziua următoare, dacă reacția adversă dispare
○ Reacție de hipersensibilitate	○ de exemplu bronhospasm, angioedem	○ Se întrerupe perfuzia imediat și se tratează corespunzător (vezi pct. 4.4) Se reia tratamentul pentru ciclurile ○ ulterioare
○ Sindromul de scurgere capilară	○	○ Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport Se reia cu un ritm redus la 50% dacă reacția adversă dispare sau se ○ ameliorează până la gradul 1-2

Tratamentul cu Dinutuximab Beta trebuie întrerupt definitiv dacă apare una dintre următoarele reacții toxice:

- anafilaxie de gradul 3 sau 4
- neuropatie motorie periferică de gradul 2 prelungită
- neuropatie periferică de gradul 3
- toxicitate oculară de gradul 3
- hiponatremie de gradul 4 (<120 mEq/l) în ciuda abordării adecvate a balanței hidrice
- sindrom de scurgere capilară recurent sau de gradul 4 (necesită suport ventilator)

Insuficiență renală și insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică

Mod de administrare

Dinutuximab Beta este indicat pentru perfuzie intravenoasă. Soluția trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase periferice sau centrale. Pentru alte medicamente administrate intravenos concomitent trebuie utilizată o linie de perfuzare separată .

Pentru perfuzia continuă, soluția se administrează într-un ritm de 2 ml pe oră (48 ml pe zi), cu ajutorul unei pompe de perfuzie.

Pentru perfuzia cu durată de 8 ore zilnic, soluția este administrată într-un ritm de aproximativ 13 ml pe oră. Pre-medicația trebuie luată întotdeauna în considerare înainte de începerea unei perfuzii .

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați

Boala grefă-contra-gazdă (BGCG) de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Durere

Durerea neuropată apare de obicei la începutul tratamentului și este necesară premedicația cu analgezice, inclusiv opioide cu administrare intravenoasă, înainte de fiecare perfuzie cu dinutuximab beta. Pentru tratamentul durerii se recomandă o terapie triplă, care include analgezice non-opioide (conform recomandărilor OMS), gabapentină și opioide. Doza individuală poate varia mult.

Analgezice non-opioide

Analgezicele non-opioide, de exemplu paracetamol sau ibuprofen, trebuie utilizate permanent în cursul tratamentului.

Gabapentină

Pacientul trebuie pregătit prin administrarea dozei de 10 mg/kg pe zi, începând cu 3 zile înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta. Doza zilnică de gabapentină se mărește la 2×10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua următoare și la 3×10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua dinaintea începerii perfuziei cu Dinutuximab Beta și în continuare. Doza unică maximă de gabapentină este de 300 mg.

Acestă schemă terapeutică trebuie menținută atât timp cât este necesar pentru pacient.

Doza de gabapentină administrată oral trebuie redusă după oprirea perfuziei intravenoase cu morfină, cel mai târziu după întreruperea tratamentului perfuzabil cu Dinutuximab Beta.

Opioide

Tratamentul cu opioide este standard în cazul terapiei cu Dinutuximab Beta. Prima zi și primul ciclu de perfuzii necesită, de obicei, o doză mai mare decât cea utilizată în zilele și ciclurile ulterioare.

- Înainte de inițierea unei perfuzii intravenoase continue de morfină, trebuie începută o perfuzie cu morfină administrată în bolus a 0,02 până la 0,05 mg/kg pe oră, cu 2 ore înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta.
- Ulterior, se recomandă o schemă terapeutică cu 0,03 mg/kg pe oră, administrată concomitent cu perfuzia cu Dinutuximab Beta.

- În cazul perfuziilor zilnice cu Dinutuximab Beta, perfuzia cu morfină trebuie continuată într-un ritm redus (de exemplu 0,01 mg/kg pe oră) timp de 4 ore după încheierea perfuziei cu Dinutuximab Beta.
- În cazul perfuziei continue, ca răspuns la percepția durerii de către pacient, este posibilă eliminarea utilizării de morfină în decurs de 5 zile, prin reducerea treptată a ritmului schemei terapeutice (de exemplu 0,02 mg/kg pe oră, 0,01 mg/kg pe oră, 0,005 mg/kg pe oră).
- Dacă perfuzia continuă de morfină este necesară mai mult de 5 zile, tratamentul trebuie redus treptat cu 20% pe zi, după ultima zi de perfuzie cu Dinutuximab Beta.

După eliminarea administrării intravenoase de morfină, în caz de durere neuropată severă, se poate administra oral, la cerere, sulfat de morfină (0,2 până la 0,4 mg/kg la interval de 4 până la 6 ore). Pentru durere neuropată moderată, se poate administra oral tramadol.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile severe asociate cu perfuzia, inclusiv sindromul de eliberare a citokinelor (CES), reacțiile anafilactice și de hipersensibilitate pot apărea chiar dacă se utilizează premedicație. Apariția unei reacții severe asociate cu perfuzia (inclusiv CES) necesită oprirea imediată a tratamentului cu Dinutuximab Beta și poate necesita tratament de urgență.

Sindromul de eliberare a citokinelor se manifestă frecvent la câteva minute până la câteva ore după inițierea primei perfuzii și se caracterizează prin simptome sistemice cum sunt febra, hipotensiunea arterială și urticaria.

Reacțiile anafilactice pot apărea după câteva minute de la inițierea primei perfuzii cu Dinutuximab Beta și sunt asociate, de obicei, cu bronhospasm și urticarie.

Premedicație

Trebuie administrată premedicație antihistaminică (de exemplu difenhidramină) prin injecție intravenoasă, cu aproximativ 20 de minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu Dinutuximab Beta. Se recomandă ca administrarea de antihistaminice să fie repetată la interval de 4 până la 6 ore, după caz, în cursul perfuziei cu Dinutuximab Beta.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții anafilactice și alergice, în special în cursul primului și celui de-al doilea ciclu de tratament.

Tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate

Antihistaminice cu administrare intravenoasă, epinefrină (adrenalină) și prednisolon pentru administrare intravenoasă trebuie să fie disponibile imediat lângă pat în timpul administrării Dinutuximab Beta, pentru a aborda terapeutic reacțiile alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul pentru astfel de reacții să includă prednisolon administrat în bolus intravenos și epinefrină administrată în bolus intravenos, la interval de 3 până la 5 minute, după caz, conform răspunsului clinic. În cazul unei reacții de hipersensibilitate bronșică și/sau pulmonară, se recomandă inhalatii cu epinefrină (adrenalină) și acestea trebuie repetate la interval de 2 ore, conform răspunsului clinic.

Sindromul de scurgere capilară (CLS)

Sindromul de scurgere capilară se caracterizează prin pierderea tonusului vascular și extravazarea proteinelor plasmatiche și a plasmiei în spațiul extravascular. Sindromul de scurgere capilară apare de obicei în câteva ore de la inițierea tratamentului, în timp ce simptomele clinice (de exemplu hipotensiune arterială, tahicardie) sunt raportate ca apărând după 2 până la 12 ore. Este necesară monitorizarea atentă a funcției circulatorii și respiratorii.

Tulburări neurologice oculare

Pot apărea tulburări oculare, deoarece Dinutuximabul Beta se leagă de celulele nervului optic. Nu este necesară nici o modificare a dozei în cazul unei acomodări vizuale afectate, care poate fi corectată cu ajutorul ochelarilor, atâ timp cât este considerată acceptabilă.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reacție optică toxică de gradul 3 (de exemplu pierdere aproape totală a vederii pe scara de toxicitate). În cazul oricăror probleme oculare, pacienții trebuie trimiși imediat la un specialist oftalmolog.

Neuropatie periferică

Au fost raportate recurențe ocazionale ale neuropatiei periferice în cazul administrării de-Dinutuximab Beta. Cazurile de neuropatie motorie sau senzorială care persistă mai mult de 4 zile trebuie evaluate și trebuie excluse cauzele non-inflamatorii, cum sunt progresia bolii, infecțiile, sindroamele metabolice și medicația concomitentă.

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă orice fel de slăbiciune obiectivă, prelungită, atribuibilă administrării de Dinutuximab Beta. Pentru pacienții cu neuropatie moderată (gradul 2) (neuropatie motorie cu sau fără neuropatie senzorială), tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat după rezolvarea simptomelor neurologice.

Infecții sistemice

Este posibil ca pacienții să fie imunocompromiși din cauza terapierilor anterioare. Pacienții au de obicei inserat un cateter venos central in situ și, prin urmare, prezintă risc de dezvoltare a unei infecții sistemice. Pacienții nu trebuie să prezinte semne de infecție sistemică, iar orice infecție diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

Toxicități hematologice

A fost raportată apariția unor toxicități hematologice, cum sunt eritropenia, trombocitopenia sau neutropenia, asociate cu administrarea de Dinutuximab Beta. Toxicitățile hematologice de gradul 4, care se ameliorează până la cel puțin gradul 2 sau până la valorile de referință până la începerea ciclului următor de tratament, nu necesită modificarea dozei.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Se recomandă monitorizarea regulată a funcției ficatului și a electroliților.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu poate fi exclus un risc de reducere indirectă a activității CYP indus de valorile mai mari de TNF- α și IL-6 și, prin urmare, de interacțiuni cu medicamente utilizate concomitent.

Corticosteroizi

Din cauza activității lor imunosupresoare, tratamentul concomitent cu corticosteroizi nu este recomandat cu 2 săptămâni înainte de primul ciclu de tratament și până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament cu Dinutuximab Beta, cu excepția afecțiunilor cu risc vital.

Vaccinările

Vaccinările trebuie evitate în timpul administrării de Dinutuximab Beta până la 10 săptămâni după ultimul ciclu de tratament, din cauza stimulării imunitare induse de administrarea de Dinutuximab Beta și a riscului posibil de toxicități neurologice rare.

Imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a imunoglobulinelor intravenoase, deoarece acestea pot interfera cu toxicitatea celulară asociată cu Dinutuximab Beta.

Reacții adverse: pot fi consultate în RCP

PRESCRIPTORI:

- Inițierea și continuarea tratamentului la copii și adolescenți <18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic de specialitate oncologie medicală cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.
- Inițierea și continuarea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI NIVOLUMABUM

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

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicații:

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

1. Indicația 1 - pentru pacienți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicație de tratament cu intenție paleativă.
2. Indicația 2 - pentru pacienți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală - indicație de tratament cu intenție adjuvantă.

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

II. Criterii de includere

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-2*
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)* (*) vezi observația de mai jos)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-1

- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiența hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

*) Observație:

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

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului currant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție paliativă:

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

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

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

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă:

- Doza pentru indicația adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.
- În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienți:

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală >

1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, 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 nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

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

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- 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. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidență): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotirodism, hipertirodism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo,

xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

- Pneumonită mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Colită mediată imun

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

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

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

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după

întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Hepatită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

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

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

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

- Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru

modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

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

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- Eruptii cutanate mediate imun

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

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Eruptiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- Alte reacții adverse mediate imun

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicații

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

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

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.

- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- 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.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun.

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

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Reacții adverse cutanate mediate imun.

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

- Alte reacții adverse mediate imun.

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicații

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologice
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiența hepatică severă*)

- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite

formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- 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.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun

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

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Reacții adverse cutanate mediate imun

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

- Alte reacții adverse mediate imun

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. INDICAȚII

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. TRATAMENT:

Tratamentul cu nivolumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

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

Ajustări ale dozei:

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individual

Reacția adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 și 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creștere de grad 2 a concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul inițial al valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită și disfuncție renală mediată imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală în condițiile absenței simptomelor
	insuficiență suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	
	Hipotiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
insuficiență suprarenaliană grad 3 sau 4		
Diabet zaharat grad 4		
Erupții cutanate mediate imun	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Rash cutanat grad 4	
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3 (prima apariție)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Miocardita grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistența grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

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

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

Mod de administrare:

- Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.
- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
- Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm .
- Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentrație minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

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

- Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACȚII ADVERSE:

a. Reacții adverse mediate imun:

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

- Pneumonită mediată imun.

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun.

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

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

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

- Eruptions cutanate mediate imun.

Trebuie manifestată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

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

b. Reacții legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.
- Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă și cu utilizarea de premedicație conform ghidurilor locale de profilaxie a reacțiilor legate de perfuzii.

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienții clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienților care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel așteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) și mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potențial crescut de apariție a complicațiilor legate de transplant.
- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.
- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

- Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea, pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.
- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiența hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absența după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivelumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- 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.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun

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

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Reacții adverse cutanate mediate imun

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

- Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii

altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

DCI PEMBROLIZUMABUM

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

1. CANCERUL PULMONAR

I. Indicații

1. In monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
2. In asociere cu *pemetrexed* și *chimioterapie pe baza de săruri de platina*, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. In asociere cu *carboplatină* și *paclitaxel* sau *nab-paclitaxel*, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.

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

II. Criterii de includere:

- **in monoterapie:** carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată
- **In asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platina** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non-epidermoid metastatic, în absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.
 - Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non-epidermoid, metastatic, cu **expresia PDL 1 $\geq 50\%$** , sunt eligibili, în egala măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității).
 - Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia
- **In asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel**, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1
- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții
- sarcina și alăptare
- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu *carcinom epidermoid*, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
- ***In cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza:

- ***Doza recomandată de pembrolizumab*** la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar.
- ***Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nab-paclitaxel + carboplatin)*** sunt cele standard (***ca doze și ritm de administrare***)

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

- ***Insuficiență renală***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

- ***Insuficiență hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- ***Considerații generale***

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi.

După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

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

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

- Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

- Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru

tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi iar în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul hipofizei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituție corespunzător. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obținerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 , administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituție hormonală corespunzător.

- Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- Reacții asociate administrării intravenoase

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice, ca premedicație. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN

I. Indicații:

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

Indicația 1- monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți.

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă.

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

II. Criterii de includere:

Pentru indicația 1:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
- Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicația 2 – (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):

- Vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).
- ***In cazul următoarelor situații:*** metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonie care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi,

antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

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

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** în doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

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

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

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

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

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

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

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absentia beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță (***indicația 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absența progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).
- ***Decizia medicului sau a pacientului***

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

3. CARCINOAME UROTELIALE

I. Indicație

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). *Observatie:* se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizarile la nivelul bazinetului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Carcinom urotelial avansat local si/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic si tratat anterior pentru aceasta indicație, cu un regim pe baza de săruri de platina
- Sunt eligibili pacienți care beneficiază / au beneficiat de chimioterapie adjuvantă / neoadjuvantă cu un regim pe baza de săruri de platina si care prezinta progresia bolii in timpul acestui tratament sau in primele 12 luni de la finalizarea acestuia.
- Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- Status de performanta ECOG 0-2
- Este permisă prezenta **metastazelor cerebrale**, cu condiția ca acestea sa fie **tratate si stabile**, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii)
- Evaluare biologică – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente)

Doza și mod de administrare:

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

Durata tratamentului:

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la **progresia bolii** sau până la **aparitia toxicității inacceptabile**. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară/moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu au fost diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată/severă.

V. Monitorizarea tratamentului:

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)

I. Indicații:

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament:

- vârsta peste 3 ani
- pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar:
 - la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat sau
 - care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puțin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Tratament:

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată

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

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

- b) Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste
 - 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute
- c) Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum și administrarea se vor face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).
- d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Modificarea dozei

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

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficiență suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficiență suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament

		de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT ≥ 50% și durată ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4 Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Se întrerupe definitiv tratamentul
		Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

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

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

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

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

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

V. Monitorizarea tratamentului:

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

- În timpul și după terminarea tratamentului:
 - Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu deoarece o reacție adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât și după ultima doză de pembrolizumab.
 - Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacții adverse:

Reacții adverse mediate imun:

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

- **Pneumonită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

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

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

- **Colită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

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

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3. Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- **Hepatită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

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

- **Nefrită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

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

- **Endocrinopatii mediate imun.**

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

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

- ***insuficiență suprarenală (primară și secundară); hipofizită.***

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze.

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

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

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

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

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

- ***diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.***

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

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

- ***tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită.***

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 .

Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

- **Reacții adverse cutanate mediate imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.

În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.

În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau amenințătoare de viață cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- **Alte reacții adverse mediate imun:** uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză și encefalită.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

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

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

- **Reacții adverse legate de transplant**

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

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înainte de tratamentul cu pembrolizumab

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

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

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

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

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

- **Reacții legate de administrarea perfuziei.**

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

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

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

VII. Atenționări și precauții:

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

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

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

- Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.
- Sarcina. Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.
- Alăptarea. Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.
Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI

I. Indicație

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza

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

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

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

DCI BLINATUMOMABUM

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

I. INDICAȚII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare
- Pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, CD19 pozitivă. Pacienții cu LLA cu precursor de celulă B și cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eșec la tratamentul cu cel puțin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) și să nu aiba opțiuni alternative de tratament
- Pacienți adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (în timpul și cel puțin 48 ore după încheierea tratamentului)

IV. TRATAMENT

- Tratamentul se inițiază sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice
- La inițierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 9 zile în cazul ciclului 1 și pentru cel puțin primele 2 zile din ciclul al 2-lea

- La inițierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 3 zile în cazul ciclului 1 și primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- Pentru pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puțin în primele 3 zile ale ciclului.
- La pacienții cu antecedente/prezența unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabilește pe baza toleranței din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudență deoarece s-au înregistrat cazuri de apariție tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la inițiere și reinițiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experiență/spitalizare

Doze și mod de administrare:

- LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată
 - Pacienții pot primi 2 cicluri de tratament
 - Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
 - Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
 - Pacienții care au obținut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
 - RC (remisiune completă): $\leq 5\%$ blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite $> 100.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 1.000/\text{mmc}$)
 - RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): $\leq 5\%$ blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite $> 50.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 500/\text{mmc}$)
 - Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcție de greutatea pacientului:

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

- LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă
 - MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10⁻⁴. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite
 - Pacienții trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
 - Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
 - Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
 - Majoritatea pacienților răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului și a riscurilor potențiale asociate.

Doza recomandată (la pacienții cu o greutate corporală de minim 45 kg) este în funcție de greutatea pacientului:

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

- LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut
 - Pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomab după inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă.

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

- Premedicație și medicație adjuvantă:
 - La adulți LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea inițierii fiecărui ciclu terapeutic
 - La copii și adolescenți: 10 mg/m² dexametazonă (a nu se depăși 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m² dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).
 - La adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă: 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomab
 - Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic
 - Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central
- Tratamentul pre-faza pentru pacienții cu masă tumorală mare (blasti leucemici ≥ 50 în măduva osoasă sau $> 15.000/mm^3$ în sângele periferic):
 - Dexametazonă (a nu se depăși 24 mg/zi)
- Ajustarea dozelor
 - Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine,

sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.

- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și după întreruperea tratamentului
- Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou
- Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienți cu greutatea \geq 45 kg	Recomandare pentru pacienți cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reappare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reappare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reappare. Pentru reinițiere, se administrează premedicație cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reappare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m ² /zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creșterea valorilor enzimelor	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi. Se

hepatice		escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m ² /zi; se escaladează la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

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

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

- Mod de administrare:

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP
- Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conțină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.
- Doza terapeutică la adulți de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m²/zi sau 15 mcg/m²/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 250 ml de soluție de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:
 - 10 ml/oră pentru durata de 24 ore
 - 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore
 - 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
 - 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore

ATENȚIONĂRI și PRECAUȚII

- Siguranța și eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.
- Evenimente neurologice
 - au fost observate după inițierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiință, confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, etc.
 - timpul median de apariție a fost de 9 zile de la inițierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
 - majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
 - rata mai mare de apariție la vârstnici
 - se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului și monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariției unor semne sau simptome neurologice
- Infecții.
 - La pacienții cărora li s-a administrat blinatomomab, s-au observat infecții grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecții oportuniste și infecții la nivelul locului de cateter) unele letale; incidența mai mare la pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 .
 - Monitorizarea atentă și tratament prompt
- Sindromul de eliberare de citokine
 - Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de citokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinei totale, greață
 - Timpul mediu de debut a fost de 2 zile
 - Monitorizare atentă
- Reacțiile de perfuzie
 - În general rapide, apărând în 48 ore după inițierea perfuziei
 - Unii - apariție întârziată sau în ciclurile ulterioare
 - Monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și al doilea ciclu de tratament
- Sindromul de liză tumorală

- Poate fi amenințător de viață
- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie
- Imunizări
 - Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament
 - Datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru scăderea numărului de celule B și vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

PRESCRIPTORI:

Inițierea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Continuarea tratamentului la adulți se face de către medicul hematolog.

Inițierea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.”

DCI RAMUCIRUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM

I. Indicații:

A. Cancer gastric

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat

B. Cancer hepatocelular

În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfa-fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib.

C. Cancer pulmonar fără celule mici

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

II. Stadializarea afecțiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fara celule mici metastatic care prezinta mutații activatoare EGFR

III. Criterii de includere:

- Pacienți cu *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică*, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și/sau fluoropirimidină
- Pacienți cu *carcinom hepatocelular* în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfa-fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib
- Pacienți cu *cancer pulmonar fara celule mici* în stadiul metastatic care prezinta *mutatii EGFR*,
- Vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

A. Cancer gastric

Tratament de linia a II-a în combinație cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienților trebuie să li se efectueze hemograma completă și biochimia sangvină în vederea evaluării funcției hepatice.

Tratament de linia a II-a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se recomandă premedicație cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicația trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicație cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol și dexametazonă.

B. Carcinom hepatocelular metastatic

Tratament de linia a II în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

C. Cancer pulmonar fara celule mici cu mutații activatoare EGFR

Tratament de linia I in combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza și modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard – prevăzute în protocolul acestui produs.

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

VI. Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

	Criterii
Neutrofile	Ziua 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Zilele 8 și 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Trombocite	Ziua 1: $\geq 100 \times 10^9/L$

	Zilele 8 și 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubină	$\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	Fără metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 3 \times$ LSVN Cu metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 5 \times$ LSVN

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Modificarea dozelor:

- Reacții asociate administrării în perfuzie: În cazul reacțiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
- Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB și tratată în funcție de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obținerea controlului medicamentos al TA
- Proteinurie: Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este $\geq 2+$ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza inițială RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situații:

- proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic
- În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiții de siguranță cu terapie antihipertensivă
- la pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
- la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale
- în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4
- dacă apar fistule spontane
- dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4
- progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicații ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

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

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

DCI DARATUMUMABUM

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

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

CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea.
- infecția activă VHB necontrolată adecvat

III. TRATAMENT

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

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

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

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

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

Înainte de începerea tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB. La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infectionist specializat în tratamentul infecției cu VHB.

Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infectionist.

Doza recomandată este de:

- a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
- b. 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată

Schema de administrare:

1. Mielom multiplu recent diagnosticat

A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8 Săptămânile 9-24 ^a	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

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

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

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

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

2. Mielom multiplu recidivant/refractor

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

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 – 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24 ^a	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

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

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

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

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

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

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 – 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24 ^a	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi

3. Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumab soluție perfuzabilă

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creșterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

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

^a Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie (RLP).

^b Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP \geq Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml și se vor urma instrucțiunile pentru prima perfuzie.

^c Se va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP \geq Grad 1 la o rată de perfuzare finală \geq 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie

Administrare daratumumab soluție injectabilă subcutanată

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

4. Premedicație și medicație adjuvantă:

a. Medicație administrată înainte de perfuzie sau injecției subcutanate.

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

- **Corticosteroid** (cu acțiune prelungită sau intermediară)
 - **Monoterapie:**

- Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.
 - o **Tratament asociat:**
- Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumab.
- Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
- Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează perfuzia sau injecția cu daratumumab
- În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienții iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicație, nu trebuie administrați alți corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)
- Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
- Antihistaminice (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.

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

- o **Monoterapie:**
În prima și a doua zi după toate perfuziile sau injecțiile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).
- o **Tratament asociat:**
Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab
Totuși, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare
Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă
- o **la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică,** trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii sau injecții, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

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

5. Modificarea dozelor.

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

6. Omiterea unei (unor) doze.

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

IV. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)

a) concentrat pentru soluție perfuzabilă

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.
- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
 - înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
 - în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat și se vor trata simptomele.
 - managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:
 - Grad 1-2 (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.
 - Gradul 3 (severe): După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3.

Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.

- Gradul 4 (cu potențial letal): Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

b) soluție injectabilă subcutanată

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

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

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

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

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

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

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

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

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

D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât și prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potențial fertil/Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

F. Sarcina.

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

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

G. Alăptarea.

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

REAȚII ADVERSE

- **Infecții:** pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- **Tulburări hematologice și limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- **Tulburări cardiace:** fibrilație atrială
- **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greață; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacții legate de perfuzie**

V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

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

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

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

VI. PRESCRIPTORI:

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

DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 152, cod (L01XC26): DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN

I. Indicații:

INOTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B, pozitive pentru CD22.
- ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienți adulți cu LAL recidivată sau refractară, cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.
- Pacienți adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Ph+, recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un ITK să fi eșuat.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Zaharoză, Polisorbit 80, Clorură de sodiu, Trometamină)
- Pacienți care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
- Pacienți cu boală hepatică gravă, în curs (ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

IV. Tratament:

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea terapiei pentru cancer și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.
- Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore. **NU** trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.
- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.
 - Pentru pacienții care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un

al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienți care nu obțin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi) și negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri.

- Pentru pacienții care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toți pacienții care nu obțin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul.

DOZE:

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de INOTUZUMAB OZOGAMICIN pentru toți pacienții este de **1,8 mg/m² pe ciclu**, administrată ca 3 **doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²)**.

Ciclul 1 are o durată de 3 săptămâni, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni, dacă pacientul obține RC sau RCi și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată este de:

- **pentru pacienții care obțin o RC/RCi: 1,5 mg/m² pe ciclu**, administrată ca 3 **doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²)** sau,
- **pentru pacienții care nu obțin RC/RCi: 1,8 mg/m² pe ciclu**, administrată ca 3 **doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²)**
- Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15
Schema de dozare pentru Ciclul 1			
Toți pacienții:			
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	21 de zile		
Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament			
Pacienții care au obținut RC sau RCi:			
Doza (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		
Pacienții care nu au obținut RC sau RCi:			
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		

RC este definită ca <5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

RCi este definită ca <5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite < $100 \times 10^9/l$ și/sau NAN < $1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

- **Recomandari premedicație:**

- Pentru pacienți cu limfoblaști circulanți, înainte de prima doză se recomandă citoreducția cu o combinație de hidroxiuree, steroizi și/sau vincristină, până la un număr de blaști periferici $\leq 10000/mm^3$.
- Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic înainte de doză
- Pentru pacienți cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicație pentru reducerea nivelului de acid uric și hidratarea. Pacienții trebuie ținuti sub observație în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacțiilor legate de perfuzare.

Modificările dozei de INOTUZUMAB OZOGAMICIN – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Atenționari:

La pacienții cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat INOTUZUMAB OZOGAMICIN au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal BVO/SOS severă, care pune viața în pericol și care, uneori, a fost letală. Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potențialul debut al reacțiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii.

Dacă are loc o reacție legată de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul medical corespunzător. În funcție de severitatea reacției legate de perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei sau administrarea de steroizi și antihistaminice.

VI. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

DCI DURVALUMABUM

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

1. Definiția afecțiunii: cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

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

DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la $\geq 1\%$** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala) și face obiectul unui contract cost-volum.

II. Criterii de includere:

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

III. Criterii de excludere:

1. sarcina /alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficiența renală severă
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active*
5. istoric de imunodeficiență*
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun*
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10mg prednison zilnic)*
8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecție HIV, pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumab. *

**Nota: pentru criteriile 4 – 8, durvalumab poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depășesc riscurile.*

IV. Tratament

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

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului

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

Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu durvalumab

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

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

Doza

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

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

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediata imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

V. Monitorizare

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

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

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Pneumonită mediată imun/ boală pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST >3-5 x LSN și/sau bilirubină totală >1,5-3 x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT >5-≤8 x LSN sau bilirubină totală >3-≤5x LSN		
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x LSN sau bilirubină totală >5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	ALT sau AST >3 x LSN și bilirubină totală >2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită / hipopituitarism mediat imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică >1,5-3x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică >3x valoarea inițială sau >3-6xLSN; Grad 4 cu creatinină serică >6xLSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^b	Inițiați tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^c	Inițiați tratament cu prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea ^d	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

^a Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

^b Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeți prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluție (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie inițiată și continuată cel puțin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

^c Opiți definitiv administrarea Durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează la \leq gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

^d Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- toxicitate inacceptabilă,
- după un tratament de maximum 12 luni
- Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a *falsei progresii de boala*, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. Definiția afecțiunii - Cancer bronhopulmonar cu celule mici

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

Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: „extensive-stage small cell lung cancer”.

Această indicație se codifică la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii de includere:

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

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

III. Criterii de excludere:

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

Contraindicații relative*:

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extins - ES-SCLC)
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza și mod de administrare

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

Pacienții cu greutate corporală ≤ 30 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg în combinație cu chimioterapia, pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește >30 kg.

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

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/ ne-mediata imun) , administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

DCI AVELUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM

1. CARCINOM CU CELULE MERKEL

I. Indicații

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

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

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv local avansat, metastatic, recurent sau inoperabil.
- Avelumab poate fi utilizat în indicația menționată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă
- Insuficiență hepatică severă

*) Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:

- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);
- boală autoimună activă sau în antecedente;
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;
- transplant de organ;
- afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecție activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C.

*) După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab și pembrolizumab).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de Avelumab în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesități terapeuice de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Management

Pacienții care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar și la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:

- Reacții asociate perfuziei
- Pneumonită mediată imun
- Hepatită mediată imun
- Colită mediată imun
- Patologii endocrine mediate imun:
 - Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
 - Insuficiență suprarenaliană
 - Diabet zaharat de tip 1
- Nefrită și disfuncție renală mediate imun
- Alte reacții severe adverse mediate imun:
 - miocardită care a inclus cazuri letale,
 - miozită,
 - hipopituitarism,
 - uveită,
 - sindrom Guillain-Barré

Managementul acestor efecte secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc.)

- corticoterapia - metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc este tratamentul de elecție pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituție hormonală, etc.)

VII. Situații speciale - populații speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta \geq 65 ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Avelumab la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
 - apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
 - alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
 - necesității terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER RENAL

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

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat.

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

II. Criterii de includere

- carcinoam renal non-urotelial, confirmat histopatologic,
- boala netratata anterior
- stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boala
- vârsta > 18 ani

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- ECOG mai mare de 2 (cu excepția cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienți cu ECOG mai mare de 2 – în opinia medicului curant)

* Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:

- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC)
- boală autoimună activă sau în antecedente
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani
- transplant de organ
- afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecție activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C

* După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeași clasă terapeutică).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu **deteriorare clinică semnificativă**, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni în primul an de tratament) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)
- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Managementul efectelor secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
- corticoterapia – metilprednisolon 1-4 mg/kgc (sau alt corticoid în doza echivalentă terapeutică) este tratamentul de elecție pentru efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grad 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituție hormonală, etc)

VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avelumab la pacienți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Fertilitatea, sarcina

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu avelumab în prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
 - apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
 - alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
 - necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.”

3. CARCINOM UROTELIAL

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum):

Avelumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic, care nu au progresat după chimioterapia pe bază de platină.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a bolilor revizii a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- vârsta > 18 ani
- carcinom urotelial avansat local sau metastatic, confirmat histologic
- sunt eligibili pacienții care au prezentat răspuns complet, răspuns parțial sau boala stabilă, în urma administrării de 4-6 cicluri de chimioterapie, cu un regim pe baza de săruri de platină
- ECOG – 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- în cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG >

2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.***

IV. Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de avelumab este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Tratamentul se continuă până la pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/înfirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea avelumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea avelumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea avelumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție infuzională, premedicația pentru dozele următoare este administrată la latitudinea medicului curant.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cat posibil la intervale de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun:

În cazul reacțiilor adverse mediate imun este necesară consultarea ghidurilor specifice privind toxicitatea imuno-oncologică pentru gestionarea evenimentelor adverse.

VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Fertilitatea, sarcina

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab. Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului
- Tratamentul cu Avelumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

DCI ATEZOLIZUMAB

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

1. CARCINOMUL UROTELIAL

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- la cei care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L $\geq 5\%$ *

**Pacienții cu carcinom urotelial netratați anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.*

I. Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
- boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivata inoperabilă.
- status de performanță ECOG 0 - 2
- pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezintă recidiva bolii în timpul sau în primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța de baza sau excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

*Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cu boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecție HIV etc.

**În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament

Doza si mod de administrare

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Durata tratamentului - până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatice semnificativa.

Doze întârziate sau omise - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu și cu acordul pacientului):

- În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală
- În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.
- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale și / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

- Evaluare imagistică – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4-8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – **în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului**
- Decizia medicului curant
- Doriința pacientului de a întrerupe tratamentul

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După

ameliorare până la gradul ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1-2 mg/kg și zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la \leq gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina

trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până la 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab .

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1-2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânata și administrati corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărui reacții adverse de grad 3 mediate imun și în cazul oricărui reacții adverse de grad 4, mediate imun.

VI. Prescriptori

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

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)

A. Indicatia terapeutica (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

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

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonie în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare

pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediate imun cât și în cazul unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

B. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-positiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare

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

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic și imagistic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala „ALK pozitivă”), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

Contraindicații relative*:

*Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

** În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament:

Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:

Pe parcursul **fazei de inducție**, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, **urmată de** administrarea de **bevacizumab, paclitaxel** și apoi de **carboplatină**. Ciclurile de tratament în faza de inducție se repetă la interval de **trei săptămâni** și se administrează **patru** sau **șase cicluri**.

Faza de inducție este urmată de ***faza de întreținere*** (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** urmat de administrarea de **bevacizumab**, ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale și / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologică inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continuă tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologică a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant și este recomandat dacă nu există progresie clinică (simptomatică).

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie **amânată** și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Statusul de performanță: Pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- In cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca nu exista o deteriorare simptomatice semnificativa.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (gradul 4 toxicitate). *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- 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.

3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platina (carboplatin sau cisplatin) și etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiu extins, confirmat imagistic

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*:

** Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-a administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.*

**În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale și / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Doza si mod de administrare:

Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 și 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni. Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

Durata tratamentului: până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Modificarea dozei:

NU se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiența hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienții cu vârsta \geq

65 ani.

Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2: pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ES-SCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- 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.

4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul *cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat*, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

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

I. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic și imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
- Pacienți cu statusul expresiei PD-L1 $\geq 1\%$.

II. Criterii de excludere:

- Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*:

*Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

**În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare imagistică prin care se arată stadiul avansat de boală
- Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc – vor fi stabilite de către medicul curant)

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, urmată de administrarea a nab-paclitaxel în doza de 100 mg/m². La fiecare ciclu de 28 zile, Atezolizumab trebuie administrat în zilele 1 și 15, iar nab-paclitaxel trebuie administrat în zilele 1, 8 și 15.

Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menține intervalul adecvat între doze.

NU se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

Durata tratamentului

Tratamentul se va administra pacienților până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistica a bolii, în cazul în care nu există și progresie clinică (simptomatică).

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluare imagistică periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora.
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

- apariția progresiei imagistice a bolii dacă nu există beneficiu clinic sau dacă există și progresie clinică (simptomatică)
- apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat,
- apariția unei reacții adverse severe mediate imun (gradul 4, amenințătoare de viață) sau reapariția unei reacții de gradul 3 (cu excepția anumitor endocrinopatii); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- la decizia medicului/pacientului.

VII. Prescriptori:

Medici specialiști oncologie medicală (inițierea și continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

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

I. Criterii de includere:

- vârstă ≥ 18 ani
- diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză
- status de performanță ECOG –0-2
- pacienții cu HCC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale
- pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a comorbidităților asociate sau pacienții cu HCC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală
- dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
- înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
- pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

II. Criterii de excludere:

- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC
- pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
- ascita moderată sau severă
- istoric de encefalopatie hepatică
- coinfecția cu VHB și VHC – pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament
- metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab*

**După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.*

III. Tratament

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1.200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

Durata tratamentului

Tratamentul se continuă până la *pierderea beneficiului clinic* sau *toxicitate inacceptabilă*. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Insuficiența hepatică:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Sarcina:

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea:

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cât posibil la intervale de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

V. Efecte secundare.

Managementul efectelor secundare mediate imun: a se vedea cap. V de la pct. 1

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipație, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodizestezie palmo-plantară.

Reacții infuzionale:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60-90min. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții infuzionale de grad 3 sau 4.

Măsuri de precauție specifice HCC:

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asocieră cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului
- Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285 cod (L01XC33): DCI CEMIPIMABUM

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

Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.

II. Criterii de includere:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
- Formular de consimțământ semnat de pacient
- Status de performanță ECOG <2
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

III. Criterii de excludere:

- Transplant de organe
- Terapie anterioară cu inhibitori ai PD1/PD-L1 sau alți inhibitori de check pointuri imune pentru această indicație terapeutică (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥2
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doza mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doza de > 10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*
- Hepatita cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

* contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni / condiții diverse

Criterii de continuare:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic. În condițiile progresiei imaginice se poate continua terapie cu condiția unui beneficiu clinic
- Menținerea consimțământului pacientului

IV. Tratament și mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate			
Reacție adversă^a	Severitate^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hepatitisă	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și $\leq 5 \times$ LSVN sau bilirubină totală $>1,5$ și $\leq 3 \times$ LSVN	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT $>5 \times$ LSVN sau Bilirubină totală $>3 \times$ LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei

Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea .	Adminstrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea .	Adminstrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiant, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	

Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra-	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei

gază, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos central,		Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, <i>miastenia gravis</i> , neuropatie periferică, miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom tiroidită)	<ul style="list-style-type: none"> – Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) – Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 – Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând – Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni 	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei
Reacții asociate cu administrarea perfuziei^a			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului -până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistica periodică (CT sau RMN sau PET-CT sau în funcție de situație, decizia aparținând medicului curant). Interval de evaluare optim 3-6 luni

V. Criterii pentru intreruperea tratamentului:

Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN

I. Indicatia terapeutică

Polatuzumab vedotin, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractor, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin un regim anterior de chimioterapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
- Infecții active grave;
- Polatuzumab vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

IV. Tratament

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu polatuzumab vedotin în asociere cu rituximab și bendamustină.
- Fiecare ciclu de tratament durează 21 de zile.
- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și un antipiretic trebuie administrată pacienților înainte administrării Polatuzumab vedotin.

Doze recomandate:

- Polatuzumab vedotin administrat intravenos, în doză de **1,8 mg/kg**, în ziua 2 a ciclului 1 și ziua 1 a ciclurilor 2-6; se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu
- Rituximab administrat intravenos, în doză de 375 mg/m² în ziua 1 a ciclurilor 1-6;
- Bendamustină administrat intravenos, în doză de 90 mg/m²zi, în zilele 2 și 3 ale ciclului 1 și în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 2-6.

Doze omise sau întârziate:

Dacă ați omis o doză planificată de Polatuzumab vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se mențină un interval de 21 zile între doze.

Modificări ale dozei:

Viteza de perfuzie a Polatuzumab vedotin trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție la administrarea perfuziei. Polatuzumab vedotin trebuie întrerupt imediat și definitiv dacă pacientul manifestă o reacție ce pune în pericol viața.

Modificări ale dozei de Polatuzumab vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP)

Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
Gradul 2-3	Înterupeți dozele de Polatuzumab vedotin până la ameliorarea la un grad ≤ 1 . Dacă pacientul ajunge la un grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de Ziua 14, reîncepeți administrarea de Polatuzumab vedotin cu o doză redusă definitiv la 1,4 mg/kg. Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin. Dacă pacientul nu a ajuns la un grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de Ziua 14, întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin.
Gradul 4	Înterupeți administrarea Polatuzumab vedotin.

Modificări ale dozei de Polatuzumab vedotin, bendamustină și rituximab în cazul mielosupresiei

Severitatea mielosupresiei în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei*
Gradul 3-4 Neutropenie	Înterupeți tot tratamentul până când valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$. Dacă valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor. Dacă valoarea ANC revine la $> 1000/\mu\text{l}$ după Ziua 7: <ul style="list-style-type: none"> • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m² la 70 mg/m² sau de la 70 mg/m² la 50 mg/m². • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m², întrerupeți tot tratamentul.
Gradul 3-4 Trombocitopenie	Înterupeți tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$. Dacă valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$ în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor. Dacă valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$ după Ziua 7: <ul style="list-style-type: none"> • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m² la 70 mg/m² sau de la 70 mg/m² la 50 mg/m². • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m², întrerupeți tot tratamentul.

* În situația în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.

Modificări ale dozei în cazul reacțiilor legate de perfuzie

Severitatea IRR în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
Gradul 1-3 IRR	Înterupeți perfuzia de Polatuzumab vedotin și administrați tratament de susținere. Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeți permanent Polatuzumab vedotin. În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurența oricăror simptome de grad 3, întrerupeți permanent Polatuzumab vedotin. În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absența reacțiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate creșcută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute. Pentru următorul ciclu, administrați în perfuzie Polatuzumab vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administrați premedicație pentru toate ciclurile

Grad 4 IRR	Înterupeți perfuzia de Polatumab vedotin imediat. Administrați tratament de susținere. Înterupeți permanent Polatumab vedotin.
---------------	--

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia pacientului

VI. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

DCI GEFITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 156, cod (L01XE02): DCI GEFITINIBUM

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: - pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3
- c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR - din țesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienți care:
 1. nu au fost tratați anterior
 2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 și au fost refractari sau au prezentat intoleranță la aceasta (această indicație nu este valabilă pentru pacienți fără mutație activatoare EGFR)
 3. au beneficiat de chimioterapie până la obținerea rezultatului pozitiv pentru mutație activatoare a EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:
 - diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;
 - perforație gastro-intestinală (prezența factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezența metastazelor intestinale)
 - manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
 - keratită ulcerativă
 - afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.
 - simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstițiale Pulmonare (BIP);
 - fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)
- b) sarcina/alăptarea;
- c) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;

- d) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;
- e) intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

IV. Durata tratamentului: în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);

V. TRATAMENT

Doze

Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea GEFITINIB la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentrații plasmatiche crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile plasmatiche de gefitinib nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline și bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei > 20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauție și la aceste valori.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Metabolizatori lenți de CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor adverse.

Inductorii CYP3A4

Pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatiche ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină,

carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată.

Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H₂

Medicamentele care determină creșteri semnificativ susținute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H₂ pot reduce biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar.

Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Mod de administrare

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluția obținută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluția poate fi administrată și printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)

- Boala interstițială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate și insuficiență hepatică severă
- diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacțiile cutanate severe (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit)
- diagnostic de keratită ulcerativă sau apariția următoarelor simptome: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgență
- Hemoragii, de exemplu epistaxis și/sau hematuria
- Pancreatită, perforație gastro-intestinală
- Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson și eritem multiform
- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
- dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Monitorizare:

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);

- funcția renală și electroliții plasmatici, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină
- pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariția hemoragiilor.

VIII. Prescriptori: Inițierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: DASATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 157, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM

Indicație:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii și adolescenți nou diagnosticați cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în fază cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticați.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.
- Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți:
- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticați.
- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Tratament:

A. Doze:

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității
- La copii și adolescenți doza recomandată se stabilește în funcție de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutății corporale o impune.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puțin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puțin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puțin de 45 Kg	70 mg
cel puțin 45 de kg	100 mg

Următoarele creșteri ale dozei, sunt recomandate la copiii și adolescenții care nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic și molecular la momentele de referință recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

Comprimat	Doza (doza maximă/zi)	
	Doza inițială	Creștere
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):

- LMC în fază cronică (doză inițială 100 mg o dată pe zi):
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 50.000/\text{mmc}$ se oprește tratamentul; când neutrofilele cresc $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 50.000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza inițială.

- În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
- **LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+** (doză inițială 140 mg o dată pe zi):
- dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 10.000/\text{mmc}$ se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 20.000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza de start inițială.
- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- Toxicitate nehematologică:

- reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
 - tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doză redusă în cazul unei recurențe.
- reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:
 - tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacției adverse și poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atentă a pacienților, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacții adverse) și gestionarea promptă a manifestărilor apărute
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranță la tratament
2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- inițierea la pacienții adulți se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului la pacienții adulți se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.
- inițierea la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică
- continuarea tratamentului la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: LAPATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 158, cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM

I. Definiția afecțiunii - neoplasm mamar

II. Stadializarea neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

- a) pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asocieră cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonală prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.
Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare **in situ** ISH pentru HER2;
- b) în asocieră cu capecitabină, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antraciclina și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

IV. Criterii de includere:

- pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicația de primă linie în asocieră cu inhibitor de aromatază;
- pacienți care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicația de tratament, ulterioară liniei 1, în asocieră cu capecitabina;
- femei în postmenopauză;
- neoplasm de sân stadiul IV;
- tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);
- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);
- scor ECOG 0- 2.

V. Criterii de excludere:

- determinări secundare în criza viscerală;
- insuficiență cardiacă simptomatică;
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);
- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă;
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purătorii alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;
- diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacții cutanate grave;
- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8, și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază sau capecitabina

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250 - 1.500 mg/zi în funcție de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente.

Pacienții vârstnici: datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani și < 65 de ani.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică: administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări ale dozei

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);
- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1.250 mg/zi);
- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului:

- imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;
- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar - determinarea toxicității hepatice prin examen biochimic;
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) și FEVS;
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

VIII. Prescriptori

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

DCI: NILOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 159, cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM

Indicație:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți și pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienți pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Tratament:

A. Doze:

- **Pacienții adulți** - doza recomandată de Nilotinib este:
 - 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
 - 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- **Pacienții pediatrici** - dozele sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m²)
 - Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m² de două ori pe zi

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 0,32 m ²	50 mg
0,33 - 0,54 m ²	100 mg
0,55 - 0,76 m ²	150 mg
0,77 - 0,97 m ²	200 mg
0,98 - 1,19 m ²	250 mg
1,20 - 1,41 m ²	300 mg
1,42 - 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

*) Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani.

*) Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și

*) există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.

- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite > 50 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 10 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite > 20 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

*) NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:
 - trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
 - dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.
- **Creșteri ale valorilor lipazemiei:**
 - în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.
- **Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:**
 - în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pacienții cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost tratați cu Nilotinib ca terapie de prima linie și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați cu nilotinib 300 mg X 2/zi pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
 - la 4 săptămâni în primul an
 - la 6 săptămâni în al doilea an
 - apoi la 12 săptămâni
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- pentru pacienții care pierd MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) dar nu MMR ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\%IS$) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului, nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 săptămâni până când nivelele BCR-ABL revin la un nivel între MR4 și MR4.5. Pacienții care își mențin nivelele BCR-ABL între MMR și MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.
- Pacienților care pierd MMR trebuie să li se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reinițiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau cu o doză redusă de 400 mg/zi dacă pacientul a utilizat o doză redusă înaintea întreruperii terapiei. Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR și apoi la 12 săptămâni.

2. pacienții cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost tratați cu Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
 - a. la 4 săptămâni în primul an
 - b. la 6 săptămâni în al doilea an
 - c. apoi la 12 săptămâni

- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- la pacienții cu pierdere confirmată a MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidențiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\% IS$) trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiei.
- Terapia cu nilotinib trebuie reinițiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau 400 mg X 2/zi.
- Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR sau MR4 și apoi la 12 săptămâni.

3. Intoleranță la tratament

4. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competențe sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: EVEROLIMUS (VOTUBIA)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 160, cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA)

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenție neurochirurgicală de urgență sau care nu poate fi operat;
- prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);
- creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;
- vârsta ≥ 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată;
- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este $4,5 \text{ mg/m}^2$, concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.
- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri: $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$.
- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml.
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.
- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.
- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.
- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- investigații imagistice (IRM):
 - a. la fiecare 3 luni în primul an de tratament;
 - b. la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

II. Indicații: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

- pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată;
- leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie (evidență de categorie 1);
- creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
- evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.
- Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR (evidență de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- investigații imagistice (CT sau RMN):
 - la fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
 - RMN este recomandat la 1-3 ani de la diagnosticul inițial;
- evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie, neurologie și neurologie pediatrică (după confirmarea diagnosticului de angiomiolipom renal de către nefrolog/urolog). Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

III. Indicații: epilepsii rezistente la tratamentul anticonvulsivant*) asociate complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror crize epileptice rezistente*) la tratamentul anticonvulsivant, cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase.

*) Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deși au fost administrate cel puțin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate și administrate corect, în monoterapie și/sau combinație.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienți;
- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenție chirurgicală de urgență;
- pacienți care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.
- Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza inițială de everolimus la pacienții cu convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza inițială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza inițială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP
< 6 ani	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 ani	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți sunt conforme cu cele pentru populația adultă, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani și pacienții cu insuficiență hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la minimum o săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrații plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în intervalul-țintă pentru obținerea eficacității optime, în funcție de tolerabilitate.
- Creșterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obține concentrația plasmatică țintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranța, terapiile administrate concomitent și concentrația plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: noua doză de everolimus = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (lipsa scăderii sau exacerbarea frecvenței crizelor epileptice);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

DCI EVEROLIMUS

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

1. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE

I. Indicații - Carcinom renal

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere:

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

IV. Posologie

Doza recomandată și mod de administrare:

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

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenționări:

Au fost raportate:

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

Ajustări ale dozei:

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

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

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul.

În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

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

V. Monitorizare

- imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic - funcția renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,

- periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

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

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

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

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

VII. Prescriptori

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

2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere:

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

IV. Posologie

Doza recomandată și mod de administrare:

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

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenționări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal)

2. infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică și ocazional, letale)
3. reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulcerații ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală
5. cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

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

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

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

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

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

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

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

VII. Prescriptori

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

DCI: PAZOPANIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 162, cod (L01XE11): DCI PAZOPANIBUM

A. Indicația - Sarcoame de părți moi

I. Criterii de inițiere a tratamentului:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- a) Vârsta > 18 ani
- b) ECOG 0-1
- c) Funcție hematologică, renală, hepatică și cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță
- d) Diagnostic histopatologic de sarcom de țesuturi moi, cu excepția subtipurilor precizate în criteriile de excludere
- e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

III. Criterii de excludere:

- a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), **dermatofibrosarcoma protuberans**, sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului
- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
- c) ICC clasa III-IV NYHA
- d) Tulburări gastrointestinale severe
- e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
- f) Sarcină

g) hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Criterii de reducere a dozei:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)
- b) Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului
- c) Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile
- d) Apariția pneumonitei interstițiale
- e) Apariția ICC simptomatice
- f) Apariția QTc prelungit
- g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmaticice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT (a se vedea rândul 1).

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii în absența beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg/zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

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

B. Indicația - Carcinomul renal

I. Criterii de inițiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- a) diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare
- b) stadiu avansat al bolii dovedit imagistic
- c) pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepția celor care au primit tratament anterior cu citokine
- d) vârstă > 18 ani
- e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- f) valori normale ale TA.

III. Criterii de excludere:

- a) metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)
- b) infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
- c) insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- d) hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- e) ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- f) diateze hemoragice, coagulopatii
- g) plăgi dehiscente

- h) fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- i) tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- j) sarcină, alăptare
- k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

Atenționări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:

- care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,
- cu risc de hemoragie semnificativ crescut,
- cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,
- cu interval QT prelungit preexistent,
- care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,
- cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienții pediatrici: Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

V. Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.

Pacienții vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei $> 1,5$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale $> 3 \times$ LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- b) criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c) apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d) apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- e) apariția ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;
- f) scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- g) prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- h) apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
- i) apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- j) apariția evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;
- k) apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m) apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
- n) creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei $> 1,5$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib
- o) creșterea bilirubinei totale $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;
- p) În cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:
 - **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN:** se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale
 - **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor $> 8 \times$ LSN:** se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatic, timp de 8 săptămâni. După reluarea

administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

- **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$ concomitent cu creșterea bilirubinemiei $> 2 \times \text{LSN}$:** Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT $> 3 \times \text{LSN}$, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

1. imagistic, prin examen CT/RMN;
2. periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
3. periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);
4. periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
5. periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
6. periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;
7. periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
8. periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană;
9. periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

VII. Prescriptori

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

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM

I. Indicații:

Carcinomul medular tiroidian agresiv și simptomatic, la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

- a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- b) Vârstă > 5 ani
- c) ECOG 0-2
- d) poate beneficia de tratament și un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
- e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
- g) Statusul mutației RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înainte luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de inițiere a tratamentului va fi luată individual, în funcție de evaluarea raportului risc-beneficiu.

III. Criterii de excludere:

- a) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)
- c) Sarcină/alăptare
- d) Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
- f) Istoric de torsada vârfurilor
- g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida și Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid și Dofetilid.

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- a) Toxicitatea cutanată.
- b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
- c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
- d) Insuficiență cardiacă - La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- e) Alungirea intervalului QT - este dependența de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la inițierea tratamentului, la 1, 3, 6 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puțin un an. Se recomandă și monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleași perioade.
După reducerea dozei de vandetanib datorita alungirii QT, trebuie aplicată aceeași schemă de monitorizare, precum și după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienții care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc ≥ 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

- f) Diaree - Pentru tratamentul diareii, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc și electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.
- g) Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienții tratați cu vandetanib. Majoritatea creșterilor concentrațiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1 - 2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.
- h) Boală interstițială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib și unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt și trebuie inițiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv și pacientul trebuie tratat adecvat.
- i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral și observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu și fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie și status mintal modificat.
- j) Inductori ai CYP3A4 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit etc.).

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeași oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicația medicului curant.

Doze la copii și adolescenți

Aria suprafeței corporale (m ²)	Doza inițială (mg) ^a	Creșterea dozei (mg) ^b atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei inițiale	Scăderea dozei (mg) ^c
0,7 - < 0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
0,9 - < 1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	100 în fiecare a doua zi
1,2 - < 1,6	Schemă pentru 7 zile:	200 zilnic	100 zilnic

100-200-100-200-100-200-100

≥ 1,6

200 zilnic

300 zilnic

Schemă pentru 7 zile:

100-200-100-200-100-200-100

a Doza inițială este doza cu care trebuie început tratamentul.

b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost investigate în studiile clinice la copii și adolescenți.

c Pacienții cu o reacție adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puțin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacțiile adverse s-au remis complet.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

VII. Monitorizare:

- imagistic - CT/RMN inițial la 3 luni după inițierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni
- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni
- TA și EKG (interval QTc) și electroliți (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant
- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni

La pacienții la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

DCI: AFATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidența mutația activatoare a genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă >18 ani
- b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
- c) mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă
- d) fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Nota:

- 1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrat cu peste 6 luni în urmă.
- 2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.
- 3) Dacă s-a întârziat determinarea mutației EGFR activatoare și pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice și ulterior la detectarea mutației să se treacă la administrarea de afatinubum.

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. insuficiență renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienții cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializați)
3. insuficiență hepatică severă
4. boală pulmonară interstițială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
7. alăptarea, sarcina.

Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea afatinib.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE >1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Reacții adverse CTCAE3 ^{*a)}	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere ^{*b)}	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită ^{*c)} sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1 ^{*b)}	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg ^{*d)}

Notă

^{*a)} Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

^{*b)} în caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

^{*c)} > 48 de ore de diaree și/sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie

^{*d)} Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului și inițiat tratamentul corespunzător.
- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.
- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- reducerea fracției de ejecție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE(VS).
- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- periodic pentru detectarea insuficienței renale.

VIII. Prescriptori.

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

DCI Bosutinibum

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM

I. Indicație:

Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

II. Criterii de includere:

- pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinkinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică

IV. Tratament:

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

- Manifestări toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:
 - dacă numărul absolut de neutrofile este $< 1000/\text{mmc}$ și/sau trombocite sub $50.000/\text{mmc}$: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste $1000/\text{mmc}$ și a trombocitelor peste $50.000/\text{mmc}$.
 - se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,
 - dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.
- Manifestări toxice de cauză nehematologică:
 - În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.
 - Toxicitate hepatică;
 - dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x și poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5 x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
- de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor ≥ 3 x față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2 x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2 x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- Diaree severă (grad 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicității la un grad ≤ 1 .
- insuficiență renală moderată (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic
- insuficiență renală severă (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemiaQSLQ.org).
- monitorizare hepatică și renală;
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranța la tratament
2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V. Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI VEMURAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 166, cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată și evaluată histopatologic
- Examen ORL
- Examen ginecologic și urologic
- Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariție a prelungirii intervalului QT
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul

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

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același timp.

Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (> 65 de ani).

Insuficiență renală - la pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați

Insuficiență hepatică - la pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați.

Alăptarea - nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficiența contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib crește expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)
- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.
- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauție și trebuie monitorizat INR.
- Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudență și luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetică vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influențează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).
- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic.
- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) și bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

Modificarea dozei în funcție de gradul oricărui evenimente adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menține doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

a. Prima apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).

b. A 2-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

c. A 3-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei

- Întrerupeți permanent.

C. Grad 4

a. Prima apariție a oricărui EA de grad 4

- Întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

- b. A 2-a apariție a oricărui EA de grad 4 sau persistența oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei
- Întrerupeți permanent.

Observații:

- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)
- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.
- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție 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 același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic
- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.
- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib
- EKG, ionograma serică și examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariție a prelungirii intervalului QT.
- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităților oftalmologice
- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor

Reacție de hipersensibilitate - au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice - au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere - s-a raportat reapariția leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere.

Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electroliților (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, înaintea inițierii tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea și la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice și ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecțiuni maligne - datorită mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS. Trebuie cântărite cu atenție beneficiile și

riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită și ocluzie a venei retiniene la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie monitorizați oftalmologic cu atenție.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei și a lipazei serice precum și prin teste imagistice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută.

Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate ușoară până la severă. Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuiți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară ≥ 30), pentru a fi protejați împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.
- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

DCI: CRIZOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM

I. Indicații

1. Tratatamentul de prima intenție al adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv).
2. Tratatamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)
3. Tratatamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

II. Criterii de includere

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renale adecvate

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Posologie

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicității în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3 - 6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) și biochimice.

- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestice, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- Insuficiență hepatică severă
- Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
- Pneumonită
- Creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

DCI: AXITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 168, cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Carcinomul renal

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)
- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinkinază sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST
- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
- FEVS normală.

III. Criterii de excludere:

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic
- infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni
- TVP, TEP, în ultimele 6 luni
- insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat
- sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic
- diateze hemoragice, coagulopatii
- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

Atenționări:

- Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.
- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

- Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse $>$ gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

1. agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib
2. persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului și reinițierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.
3. prezența semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficiența hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)

6. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic, prin examen CT/RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FE_{vs}
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene
- periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

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

DCI RUXOLITINIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație:

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- Policitemia vera (PV)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Mielofibroza

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:
 - mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică),
 - mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia Vera

- tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree
 - Rezistența la hidroxiuree:
 1. Tromboze sau hemoragii
sau
 2. Simptome persistente legate de boala
*sau*Dupa 3 luni de tratament cu HU la o doza ≥ 2 g/zi:
 - a. Necesar de flebotomii pentru a mentine nivelul hematocrit $< 45\%$
sau
 - b. Numarul de leucocite $> 10 \times 10^9 / l$ si numarul de trombocite $> 400 \times 10^9 / l$
sau
 - c. Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau esec in obtinerea disparitiei simptomatologiei determinate de splenomegalie

- Intoleranta la hidroxiuree

1. Toxicitate hematologica la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet sau parțial:
 - a. Numar absolut de neutrofile $<1,0 \times 10^9/l$ sau
 - b. Număr de trombocite $<100 \times 10^9/l$ sau
 - c. Hemoglobină $<10 \text{ g / dl}$
- sau*
2. Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU:
 - a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau
 - b. Manifestări mucocutanate sau
 - c. Simptome gastro-intestinale sau
 - d. Pneumonită sau
 - e. Febră

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primară (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- Criterii majore (obligatorii):
 - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
 - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloidale
 - Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Leucoeritroblastoză
 - Creșterea nivelului seric al LDH
 - Anemie
 - Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) și post Trombocitemie Esențială (TE) (Conform IWG-MRT (Internațional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- Post PV:
 - Criterii necesare (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
 - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - Splenomegalie evolutivă
 - Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpirații nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută
- Post TE:
 - Criterii necesare (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
 - Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
 - Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
 - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - Splenomegalie evolutivă
 - Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
 - Valori crescute ale LDH

C. Policitemia vera (Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

- Criterii majore
 - Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritocitară crescută.
 - Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
 - Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.
- Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore și criteriul minor)
 - Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

V. Tratament:

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

- Mielofibroza primară / secundară:

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100 000/mmc și 200 000/mmc, și
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200 000/mmc.

- există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mm³ și < 100 000/mm³. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Ajustările dozei:

- Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mm³ sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm³. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100 000/mm³, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile a deczut, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficienta renala:

- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.
- Doza inițială la pacienții cu MF și boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15- 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă și numai în ziua efectuării acesteia.
 - o doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între 100000/mm³ și 200000/mm³.
 - o doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200000/mm³.
 - o dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.

Insuficienta hepatica:

- La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

- Policitemia vera (PV)

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficiența renală:

- Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.
- Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficiența hepatică:

- La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, atât timp cât există beneficiu clinic care poate fi obținut (inclusiv) prin ajustarea dozei până la doza maximă tolerată (25 mg de două ori pe zi). Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului:

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.

- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride).
- examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu ruxolitinib; celor mai mulți dintre acești pacienți li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree și au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fara a putea fi stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib).
- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))
- dacă reducerea lungimii palpabile a splinei după cel puțin 3 luni de tratament cu ruxolitinib în doză optimă este < 25%, se recomandă creșterea dozei în funcție de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă există o creștere cu cel puțin 50% a lungimii splinei față de cel mai bun răspuns obținut, se recomandă creșterea dozei în funcție de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă apare anemie dependentă de transfuzii: cel puțin 4 unități de masă eritrocitară în 8 săptămâni, care apar la cel puțin 6 luni de la inițierea tratamentului cu ruxolitinib, se recomandă scăderea dozei de ruxolitinib

Criterii de întrerupere a tratamentului:

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condițiile administrării dozei maxime tolerate
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

VI. Prescriptori:

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

DCI REGORAFENIBUM

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

I. Indicatia terapeutica

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- vârstă ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, in conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), in cazul pacientilor deja diagnosticati cu ciroza
- Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezectie, transplant hepatic, ablatie locala, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Esec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranta buna la tratamentul anterior cu Sorafenib, definita prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, in timpul a cel puțin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
- Functie hepatica conservata (in opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali si de coagulare adecvati (in opinia medicului curant)
- status de performanta ECOG – 0, 1

CRITERII DE EXCLUDERE

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptand Sorafenib
- oprirea definitiva a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicitatii legata de Sorafenib
- afectare cardiaca (in opinia medicului curant)
- insuficienta hepatica scor Child-Pugh B sau C

III. Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-palmar (RCMP) / sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară – se găsesc în RCPul produsului.

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

Insuficienta hepatica

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

Insuficiență renală

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

Vârstnici

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

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totala)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serica, INR)
- Examen sumar de urina / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologica (inclusiv EKG si ecocardiografie)
- Evaluare imagistica (ex CT torace, abdomen si pelvis; +/- scintigrafie osoasa – daca nu au fost efectuate in ultimele 3 luni);

CRITERII PENTRU INTRERUPEREA TRATAMENTULUI

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

- ***Esecul tratamentului*** (pacientii cu progresie radiologica)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorinta pacientului*** de a intrerupe tratamentul

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

Efecte hepatice

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

Infecții

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

Hemoragie

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

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

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

Ischemie cardiacă și infarct

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

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

Sarcina

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

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI DABRAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM

I. Indicații:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanța (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile III C sau IV de boală
- Funcție hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
- Pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin 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 inițierea tratamentului cu Dabrafenib
- Anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienții Dabrafenib
- Insuficiență renală

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor III C și IV (CT de regiune toracică nativ+substanță de contrast și CT abdomen nativ+substanță de contrast)

Doze

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

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în funcție de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Oprțiți permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Notă

*) Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înainte de fiecare ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic și imagistic - CT torace și abdomen nativ și cu substanța de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și/sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înainte de inițierea tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru

depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.

- consult oftalmologie și monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu dabrafenib și warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Decesul pacientului
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmică, creatinină $>1,5 \times$ LSN) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este $\geq 38,5^{\circ} \text{C}$ (la latitudinea medicului curant)
- 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.

DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM

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

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.
2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

II. Criterii de includere

- I. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- II. A. Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), **sau**
B. Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
- III. Prezenta mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)
- IV. Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF
- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)

IV. Posologie

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicația de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenta (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

Doze omise

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

Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghițite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metabolizilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții 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 inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
- Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- Grad 4 - Opriti definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi
- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

- Doza inițială - 2 mg o dată pe zi
- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi
- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi
- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și 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 și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

- a. Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- b. Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
- c. Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și 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 și al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

1. Decesul pacientului

2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.

3. Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.

4. Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: PONATINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM

I. Indicații terapeutice

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I:
 - leucemie mieloidă cronică (LMC)
 - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- alergii la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorită riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienții cu LMC-fază cronică care au obținut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:
 - creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1;
 - Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;
 - Pancreatită de gradul 4: se oprește administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN) < $1,0 \times 10^9/l$ sau trombocite < $50 \times 10^9/l$ sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
 - prima apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
 - a doua apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/L$
 - a treia apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
- în cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).
- afectarea funcției hepatice: (creștere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib
 - apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se monitorizează funcția hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 3 x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - apariție la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - apariție la doza de 15 mg: se oprește administrarea ponatinib
 - creșterea AST sau ALT $\geq 3 \times VN$ concomitent cu creșterea bilirubinei > $2 \times VN$ și a fosfatazei alcaline < $2 \times VN$: se oprește administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

- înaintea începerii tratamentului
 - evaluarea funcției cardiace și vasculare.
 - hemoleucogramă completă
 - lipaza.
 - markerii virali (Ag HBs)
 - evaluarea funcției hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.
- periodic

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reacții adverse severe (pancreatita grad 4; insuficiența hepatică severă; ocluzie vasculară etc.)
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- eșecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI CABOZANTINIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 174 cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM

1. CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)

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

CABOZANTINIB este indicat în tratamentul carcinom renal non-urotelial în stadiu avansat:

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pentru indicația nr 1:

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

Pentru indicația nr 2:

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom renal non-urotelial
 - Tratament anterior specific (inclusiv ICI - inhibitorii punctelor de control immune – "imunoterapie"), din care cel puțin o linie reprezentată de TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)
 - Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal
 - Efecte adverse intolerabile la terapia anterioară (tratament anterior întrerupt definitiv datorită toxicității)
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

Pentru indicația nr 1:

- pacienții cu status de performanță > 2
- pacienții cu carcinom renal non-urotelial cu risc favorabil conform criteriilor IMDC
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)

- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Pentru indicația nr 2:

- pacienții cu status de performanță > 2
- tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al căilor TORC/PI3k/ART sau pacienți care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib și au prezentat progresie sau toxicitate
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

III. Doza si mod de administrare

Pentru carcinomul renal non-urotelial doza recomandată de CABOZANTINIB este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

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

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

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

IV. Monitorizarea tratamentului:

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:

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

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

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

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

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență renală

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

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 cabozantinib 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 cabozantinib. De asemenea, partenerii pacienților de sex masculin tratați cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidențiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cabozantinibul 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 cabozantinib și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

2. CARCINOMUL HEPATOCELULAR (CHC)

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

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

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

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

CRITERII DE EXCLUDERE

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

III. Tratament și mod de administrare

Doze

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

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinib.

În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Ajustări ale dozelor

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

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

Insuficiența hepatică

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

Insuficiență renală

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

Vârstnici

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

IV. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, 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. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare- a se vedea cap VI de la pct. 1

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

DCI IBRUTINIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
 - ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab
 - pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie
 - în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.
 - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
 - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
 - cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie
 - în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcină
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg

Doze

- Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

Medicamente asociate

- **Pentru tratamentul asociat cu R in LLC prima linie**
 - Rituximab 50 mg/m² IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m² IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m² IV, ziua 1, ciclurile 3-7
- **Pentru tratamentul asociat cu R in MW**
 - Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m² timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 1-4**) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 17-20**) la un interval de 3 luni
- **Pentru tratamentul asociat cu BR:**
 - Doza de bendamustină este de 70 mg/m² administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2-6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri.
 - Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m², în primul ciclu, Ziua 1, și la o doză de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua .
- **Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:**
 - Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg)

În cazul utilizării IMBRUVICA în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca IMBRUVICA să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeași zi

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeași ora în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină

- La pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare

Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru oricare toxicitate non-hematologică grad > 3, neutropenie grad > 3 cu infecție sau febră sau toxicitate hematologică grad. 4.
- după rezolvarea completă sau reducerea toxicității la grad 1, tratamentul se reia cu aceeași doză; dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 140 mg/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu încă 140 mg/zi;
- dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.
- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child-Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Interacțiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.
Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:
 - În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
 - În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.
- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.

Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu ibrutinibul cu condiția monitorizării pacienților pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Perioada de tratament.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febra și infecții, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electrolitilor, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liza tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonară interstitală.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL și LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):
 - criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei și
 - clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.
- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;

- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcină.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC / SLL tratați cu ibrutinib, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

VIII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.
- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- și post-operator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boală pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib

- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înainte începerii tratamentului;
 - la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice
- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.

IX. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

DCI CERITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

Cancerul pulmonar

I. Indicații

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.
- Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență
- Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică
- Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Absența rearanjamentelor genei ALK.

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în același moment al zilei. Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existența unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoarea doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în același moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă ușoară până la completă. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere.

Reducerea dozelor se va face conform indicațiilor și recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3 - 6 luni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- În cazul apariției efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Situații speciale - populații speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauție deosebită la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ceritinib la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauza)

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepție extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib și timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidențierea progresiei imagistice la pacienți care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.
- Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)

I. Indicații terapeutice:

Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulți (cu excepția Fibrozei pulmonare idiopatice – Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).

a. Diagnostic:

Pneumopatia interstițială difuză – fenotipul fibrozant progresiv reprezintă un grup divers de pneumopatii interstițiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic și clinic și care sunt caracterizate de o evoluție fibrozantă, progresivă.

Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:

- Pneumonita de hipersensibilitate – forma cronică, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză – formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială neclasificabilă, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
- Sarcoidoza cu afectare interstițială pulmonară fibrozantă, progresivă;
- Colagenozele cu afectare interstițială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)
- Fibroza pulmonară familială și/sau genetică;
- Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
- Alte tipuri de PID fibrozante.

Diagnosticul de PID-FFP este susținut de următoarele:

- **Simptome:** de obicei pacienții acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranță scăzută la efort;
- **Semne clinice:** auscultația pulmonară poate pune în evidență raluri crepitante fine sau „in velcro”, anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;
- **Serologie:** prezența autoanticorpilor circulanți poate susține un diagnostic de colagenoză;
- **Radiologie:** tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (high resolution computed tomography, HRCT) poate evidenția leziuni de tip interstițial ce modifică arhitectura normală a plămânului:
 - opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de „figure de miere” **sau**
 - opacități de tip „geam mat”/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suparaadăugate.

- **Problele funcționale respiratorii:** scăderea CVF cu raport VEMS/CVF normal sau crescut peste valoarea inferioară limită a normalului (lower limit normal, LLN), scăderea CPT, scăderea VR, scăderea factorului de transfer al CO (DLco). De obicei acestea se întâlnesc în disfuncțiile ventilatorii de tip restrictiv;
- **Proceduri suplimentare:** lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronșică cu puncție-biopsie transbronșică ganglionară, biopsia pulmonară transbronșică, criobiopsia transbronșică sau biopsia pulmonară chirurgicală, testul de mers 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar pot fi utilizate la nevoie în stabilirea unui diagnostic de certitudine.

Discuția multidisciplinară reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialiști pneumologi, reumatologi, radiologi și anatomo-patologi (după caz).

b. Progresivitatea fibrozei poate fi evidențiată pe unul din următoarele:

- pe HRCT – progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3-24 luni însoțită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă; **SAU**
- scăderea CVF cu $\geq 10\%$ din valoarea prezisă în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă și agravarea simptomelor în ultimele 3-24 luni; **SAU**
- scăderea factorului de transfer cu $\geq 15\%$ în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- testul de mers 6 minute cu scăderea distanței parcurse cu >50 metri în ultimele 3-24 luni **SAU** desaturarea semnificativă (cel puțin 4%).

Evaluarea progresivității PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. În cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstițiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib (criteriul d. se aplică după caz):

- Adult (>18 ani);
- Diagnostic de pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv;
- Obiectivarea progresivității fibrozei;
- Răspunsul insuficient la tratamentul de primă linie (dacă acesta există sau este aplicabil), de exemplu:
 - tratamentul cortizonic (singur sau în asociere cu imunosupresoare) în sarcoidoză;
 - evitarea expunerii la agentul etiologic și tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;
 - tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstițială pulmonară.

2. Criterii de excludere:

- Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
- Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

- c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
- e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

III. Tratamentul cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la înțierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata tratamentului: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

Efecte secundare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienți, arahide sau soia;
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic;
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale;
- Accident vascular cerebral recent;
- Ischemie miocardică acută (dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea);
- Perforația gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung;
- Se oprește tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

Tratamentul cu nintedanibum poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Este obligația medicului curant. Ea constă în:

- Evaluare clinică și biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;
- Evaluare funcțională respiratorie la 3-6 luni (minim spirometrie și DLco);
- Evaluare imagistică - cel puțin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie și reumatologie.

Modalități de prescriere:

Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere);
2. Raportul HRCT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco);
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)*;
7. Fișa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

*Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa nr. 1

CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ – FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV

Subsemnatul/Subsemnata.....
CNP.....
Domiciliat/ă în localitatea, Str.....,
nr, bl....., sc, et, ap, sector/județ
....., telefon,
având diagnosticul de
declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.

Ați fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroșarea/cicatrizarea țesutului pulmonar. Această îngroșare cuprinde pereții alveolelor, ceea ce îngreunează intrarea oxigenului în sânge. Oxigenul insuficient și plămânul modificat duc la respirație grea (la început mai ales la efort) și tuse seacă.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Cele mai importante investigații sunt: computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), gazometria, testul de mers 6 minute, bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar și chiar biopsia pulmonară (aceste investigații variază de la caz la caz).

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Sunt lucruri pe care le poți face pentru a menține starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutate adecvate, urmărirea saturației sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget și măsoară saturația oxigenului care ar trebui să fie peste 90%). Dacă această saturație scade la valori la care medicul dumneavoastră consideră necesar, se poate suplimenta nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa declinul bolii și prelungi viața.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de “consimțământ exprimat în cunoștință de cauză”. Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Aceasta persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate. Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program. Decizia

dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă ca puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **PID-FFP**.

Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentului este Ofev. Este o capsulă gelatinoasă, moale, de culoarea piersicii cea de 100 mg și de culoare maro cea de 150 mg. Fiecare capsulă poate conține 100 mg și respectiv 150 mg de nintedanib. Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi sau reumatologi. Trebuie să luați acest tratament conform instrucțiunilor și nu trebuie folosit la nimic altceva.

Doza zilnică este de 150 mg de două ori pe zi. Dacă această doză nu este tolerată, se recomandă 100 mg de două ori pe zi. Nintedanibul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dozele pot fi ajustate sau oprite temporar până la dispariția reacției. Dacă tratamentul cu 100 mg de două ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se oprește. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Se contraindică acest medicament dacă aveți hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.

Reacții adverse posibile:

- **Reacții găsitore-intestinale:** greață, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicației împreună cu alimentația. Personalul medical trebuie anunțat pentru scăderea dozelor sau oprirea momentană a medicației și reintroducerea ei după dispariția simptomelor.

- **Afectarea funcției ficatului:** în cazul creșterii valorilor enzimelor de citoliză hepatică (TGO, TGP), fosfataza alcalină, gama glutamiltransferaza cu sau fără creșterea valorii bilirubinei, trebuie anunțat medicul curant și acesta va lua decizia ajustării/opririi tratamentului conform recomandărilor. Dacă aveți insuficiență hepatică doza poate fi redusă sau nu poate fi luat deloc acest medicament, în funcție de decizia medicului. Datorită acestei posibile reacții adverse sunt necesare analize ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și ulterior periodic.
- **Hemoragia:** administrarea acestui medicament se poate asocia cu un risc crescut de hemoragie. Trebuie să anunțați medicul înainte de începerea tratamentului dacă luați medicamente anticoagulante (pentru “subțierea sângelui”).
- **Evenimente tromboembolice arteriale:** Se impune prudență la administrarea medicamentului dacă aveți risc cardiovascular crescut. Se poate chiar întrerupe tratamentul dacă apar semne și simptome de ischemie miocardică acută: durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului, brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături.
- **Tromboembolie venoasă:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut. Anunțați medicul dacă aveți durere, umflare, înroșire, senzație de căldura la nivelul unui membru.
- **Perforații găsitor-intestinale:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut de perforație gastro-intestinală. Anunțați medicul dacă ați avut o intervenție chirurgicală recentă în zona abdominală, medicamentul trebuie administrat la peste o lună. De asemenea trebuia anunțat medicul în caz de durere severă la nivelul abdomenului, febră, vărsături, rigiditate abdominală.
- **Hipertensiune arterială:** deoarece acest medicament poate crește tensiunea arterială, se recomandă măsurarea tensiunii arteriale periodic. De asemenea se impune prudență dacă aveți intervalul QTc prelungit.
- **Complicații ale vindecării plăgilor:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.
- **Reacții alergice:** anunțați medicul dacă aveți alergie cunoscută la soia sau arahide.

Alte atenționări:

- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă, trebuie să evitați să rămâneți însărcinată pe perioada tratamentului prin măsuri contraceptive adecvate (inclusiv metode contraceptive de barieră, deoarece nu a fost investigat efectul nintedanibului asupra eficacității contraceptivelor orale);
- Are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudență;
- Ar putea produce trombocitopenie;
- Poate interacționa cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunțat medicul în cazul administrării altor medicamente.

Monitorizarea tratamentului se va efectua:

- Examen clinic și analize de sânge periodic conform indicațiilor;
- Probe funcționale respiratorii la interval de 3-6 luni;
- Computer tomograf de înalta rezoluție cel puțin o dată la 2 ani.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta (ex ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc).

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitara unde se desfășoară monitorizarea:

tratamentului.....

Va rugam sa răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA / NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA / NU

3. Sunteți de acord sa urmați acest tratament?

DA / NU

4. Ați înțeles ca reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, vărsăturile, diareea, oboseala, anorexia, durerile abdominale, fenomenele trombocite) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?

DA / NU

Î

n cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr
.....

Tel..... sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, București, Cod 011478, Tel: 021-
317.11.00; 021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax:
021-316.34.97 Email: adr@anm.ro

Nume și prenume pacient

Data

.....
Semnatură pacient

Nume și prenume medic

Data

.....
Semnatură medic

Anexa nr. 2

Fișa Pacientului cu Pneumopatie Interstițială Difuză – Fenotip Fibrozant Progresiv

Nume Pacient		Varsta:		ani
CNP				
Adresa			<input type="checkbox"/> Urban	<input type="checkbox"/> Rural
Telefon				
Medic curant				

DIAGNOSTIC:

Data diagnostic: ___ / ___ / _____

Deces? Nu Da **Data deces:** ___ / ___ / _____

Date clinice: G = _____ Kg T = _____ cm IMC = _____

Debutul simptomelor (luni anterior): _____

<i>Dispnee de efort</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	mMRC = _____	<i>Hipocratism</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Tuse</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____	<i>Raluri in velcro</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Febra</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____	<i>Miopatie</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Dureri toracice</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____	<i>Poliartralgii</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Wheezing</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____	<i>Deformari articulare</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Fatigabilitate</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____	<i>Sdr. Raynaud</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Anxietate</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____	<i>Eritem nodos</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Modificari ORL</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____	<i>Modificari cutanate</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____
<i>Tulburari de vedere</i> <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	_____		

Antecedente familiale? Nu Da: _____

Istoric fumat / noxe respiratorii / medicatie

Istoric fumat Niciodata Fumator activ Ex-fumator _____ pachete-an

data start

___/___/___

data stop

___/___/___

Noxe respiratorii Nu Da: _____ Durata: _____

Medicamente folosite pe termen lung:

Medicatie cu potential toxic pulmonar? *amiodarona, busulfan, ciclofosfamida, metotrexat, IEC, aspirina, sarurile de aur, penicilamina, nitrofurantoin, sulfasalazina, statine, droguri...*

(<http://www.pneumotox.com>) Nu Da

Pneumoalergeni

Profesia _____ HOBBY: _____

Locuinta (in care au aparut simptomele): mucegai, inundatii, sera de flori, baie cu cada, perdea de dus, aer conditionat, nebulizator, pisica, perne/pilote cu puf

Pasari: sunteti crescator _____, aveti contact ocazional _____, ati observat simptome in contact cu pasarile sau curand dupa? _____ (porumbei, canari, papagali, gaini, rate, curcani etc)

PROFESIUNE: textile _____, fan _____, fabricarea branzei _____, crescator pasari _____, crescator animale _____, pielarie/tabacarie _____, ciupercarie _____, sticlaria _____, gradinarit cu insecticide/pesticide _____, curatenie _____, prelucrarea lemnului _____, biblioteca sau arhiva _____

Machine operator's lung, *culegator de ciuperci*, *enzyme/detergent*, *lucrator in malt*, *vinificatie (mucegai de struguri)*, *soareci de laborator*, *scoici*. Ocazional: *balneoterapie*, *sauna*, *compost*

Serologie pneumonite (Alergeni IgG-Specifice)

Rezultate:

Plamanul crescatorilor de pasari: Proteine serice, pene si dejectii de:

perusi, porumbel, pagal

Plamanul fermierului: *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Fungi amestec*, *Cladosporium herbarum*, *Stachybotrys atra*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*

Alti alergeni: _____

Laborator

VSH: _____ PCR: _____ HLG: _____

Creatinina: _____ Alte: _____

Markeri Imunologici efectuat Rezultate

ACS	<input type="checkbox"/>	
Receptor solubil IL2 (Sarcoidoza)	<input type="checkbox"/>	
Ac anti MB glomerulara (Goodpasture)	<input type="checkbox"/>	
CIC (activitate boli autoimmune)	<input type="checkbox"/>	
Anti GMCSF (Proteinoza alveolara)	<input type="checkbox"/>	
Ac c-ANCA (Wegener)	<input type="checkbox"/>	
Ac p-ANCA (Churg-Strauss, PAM)	<input type="checkbox"/>	
Factor reumatoid (AR)	<input type="checkbox"/>	
Ac-anti CCP (AR)	<input type="checkbox"/>	
ANA depistaj (IF)	<input type="checkbox"/>	
Profil ANA (Imunoblot)	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> U1nRNP/Sm: (boala mixta)		<input type="checkbox"/> Jo-1: (dermatomiozita/polimiozita)
<input type="checkbox"/> Sm: (LES)		<input type="checkbox"/> Centromer: (CREST)
<input type="checkbox"/> SS-A (Ro): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> PCNA: (LES)
<input type="checkbox"/> Ro 52		<input type="checkbox"/> ds DNA: (LES)
<input type="checkbox"/> SS-B (La): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> nucleozomi: (LES)
<input type="checkbox"/> Scl-70: (Sclerodermie)		<input type="checkbox"/> histone: (LES indus medicamentos)
<input type="checkbox"/> PM/Scl: (Sclerodermie- Polimiozita/Dermatomiozita)		<input type="checkbox"/> proteina P-ribozomala: (LES)
<input type="checkbox"/> Profil Miozita (polimiozita/dermatomiozita/ sindrom antisintetaza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> AMA-M2

Explorari functionale

SaO₂, Spirometrie

Data efectuării	SaO ₂	CVF	VEMS	VEMS/ CVF
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%

DLCO

Data efectuării	DLCO	CPT	VR
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

Pletismografie

Data efectuării	CPT	VR	CRF
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

6MWT

Data efectuării	DISTANTA	SaO ₂ initial → final	Dispnee BORG initial → final	Fatigabilitate BORG initial → final
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___

Radiografie Torace

Data efectuării: ____ / ____ / ____

- | | | |
|---|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Opacitati reticulare bilateral | <input type="checkbox"/> Macronoduli | <input type="checkbox"/> Pleurezie |
| <input type="checkbox"/> Procese de condensare | <input type="checkbox"/> Micronoduli | <input type="checkbox"/> Pneumotorax |
| <input type="checkbox"/> Geam mat | <input type="checkbox"/> Adenopatii hilare | |

Distributie/Localizare:

Observatii:

CT Torace

Data efectuării: ____ / ____ / ____

HRCT? da (sectiuni sub 2 mm) nu

Pattern HRCT	<input type="checkbox"/> UIP	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - fagure de miere ± bronsectazii de tractiune da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> UIP posibil	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> Non-UIP	da / nu - distributie predominant in zonele pulmonare mijlocii sau superioare) da / nu - distributie predominant peribronhovasculara da / nu - anomalii ground-glass extensive (> anomaliiile reticulare) da / nu - micronoduli diseminati (predominant in lobii superiori) da / nu - chiste individuale (multiple, la distanta de zonele de fagure de miere) da / nu - aspect difuz mozaicat / air trapping (bilateral, > de 3 lobi) da / nu - procese de condensare (segmente sau lobi)
	<input type="checkbox"/> NSIP (<input type="checkbox"/> celular / <input type="checkbox"/> fibrotic) <input type="checkbox"/> DIP <input type="checkbox"/> RB <input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> DAD <input type="checkbox"/> LIP	
	<input type="checkbox"/> Boala multichistica <input type="checkbox"/> Crazy Paving <input type="checkbox"/> Mozaic <input type="checkbox"/> Adenopatii mediastinale	
<input type="checkbox"/> Alt pattern	Descriere:	

Lavaj bronhiolo-alveolar Data efectuării: ____ / ____ / ____

Volum instilat _____ Volum recuperat _____

Nr. Celule _____ x 10⁶, Macrofage _____ %, Limfocite _____ %, Eozinofile _____ %, Neutrofile _____ %, Siderofage _____ %, CD4/CD8 _____ CD1 _____

Alte: _____

Scor GOLDE: 0 1 2 3 4

Concluzii:

Biopsie

- neefectuata: refuzul pacientului boala foarte severa comorbiditati
 boala usoara/stabila (nu justifica biopsia) nu este necesara (diagnostic evident)
 alt motiv: _____

efectuata: Data efectuării: ____ / ____ / ____

- TRANSBRONSICA:** PULMONARA ADENOPATIE EBUS
 CRIOBIOPSIE
 MEDIASTINOSCOPIE
 BIOPSIE PULMONARA CHIRURGICALA

HISTOLOGIE:

Evaluare HTP

Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism

Comorbiditati / Complicatii / Exacerbari

Diagnostic	data diagnostic	tratament / management
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	

EVALUARE MULTIDISCIPLINARA

Data evaluare: ___/___/_____

DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:

Gradul de confidenta:

Diagnostiche diferite:

Comportamentul clinic al bolii: Reversibila, autolimitanta Reversibila cu risc de progresie Stabila cu afectare reziduala Progresiva, ireversibila cu potential pentru stabilizare Progresiva, ireversibila sub tratament

Recomandari:

Investigatii suplimentare:

Monitorizare:

Tratament:

Tratament PID

OLD

 Nu / Da

data start ___/___/_____

durata (h/zi)

Reabilitare

 Nu / Da

data start

___/___/_____
___/___/_____
___/___/_____
___/___/_____

data stop

___/___/_____
___/___/_____
___/___/_____
___/___/_____

Propunere transplant?

Nu

Da

Includerea pacientului pe lista de așteptare:

Evidențe imagistice sau histopatologice de UIP și unul dintre următoarele criterii:

DLco < 39% din prezis

↓ CVF > 10 % în ultimele 6 luni

Desaturare sub 88 % la 6MWT

HRCT honeycombing > 50% din parenchimul pulmonar

Medicație recomandată (doza, reacții adverse)	Evoluție
____/____/____ Programare control ____/____/____	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
____/____/____ Programare control ____/____/____	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
____/____/____ Programare control ____/____/____	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
____/____/____	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar

<p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>_ / _ / _ _ _</p> <p style="text-align: right;">Programare control _ / _ / _ _ _</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM

I. Indicații

Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absența "crizei viscerale" simptomatice*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: pacienți cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la pacienți cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârsta peste 18 ani;
- indice al statusului de performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile;
- dacă din cauza reacțiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

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.

DCI: OSIMERTINIB

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. INDICAȚII: Osimertinib este indicat pentru:

- Tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB-IIIa, ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
- Tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
- Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- vârstă peste 18 ani
- status de performanță ECOG 0-2
- pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)
 - Ca terapie adjuvantă în stadiul IB-IIIa, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) după rezecție tumorală completă
 - Ca terapie de primă linie, în stadiul local avansat sau metastazat, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
 - Ca terapie de linie a 2a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR) în stadiul local avansat sau metastazat la pacienții cu mutație pozitivă T790M a EGFR; prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicația de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR – pentru indicația de adjuvantă și de linie 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:

- Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.
- Boală interstițială pulmonară/pneumonită
- Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau

până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)

- Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă
- Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
- Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit
- Sarcina/alăptarea
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

IV. DURATA TRATAMENTULUI: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. **Tratamentul cu Osimertinib se continua conform indicatiei, atât timp cât exista beneficii clinice si nu apar toxicitati care sa duca la discontinuare.**

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau

fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și

nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie

redușă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

VI. MONITORIZARE:

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacienții care prezintă semne de progresie imagistică, prin evaluarea balanței beneficii -riscuri, medicul poate continua tratamentul, atât timp cât considera că pacientul continua să aibă un beneficiu clinic.

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.”

DCI ALECTINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB

I. Indicatia terapeutica

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- vârstă ≥ 18 ani,
- neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul III B sau IV.
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

- pacienții cu status de performanță > 2
- hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți

III. Doza și mod de administrare

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienții își pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienții nu trebuie să-și administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienții trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

Ajustarea dozelor

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile în RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului:

EVALUAREA PRETERAPEUTICA va conține:

- Examenе imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii – examen Computer tomograf / RMN / alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT, etc) în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RASPUNSULUI LA TRATAMENT SI A TOXICITATII:

- evaluare imagistica la un interval de 8-12 săptămâni (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

Criteria pentru întreruperea tratamentului cu Alectinib

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

- **Esecul tratamentului** (pacienți cu progresie radiologica, in absenta beneficiului clinic)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorinta pacientului** de a intrerupe tratamentul

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Efectul vârstei, greutateii corporale, rasei și sexului

Datele privind pacienții cu valori foarte mari ale greutateii corporale (>130 kg) nu sunt disponibile

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul și trebuie avertizate cu privire la efectele potențiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI MIDOSTAURINUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

A. Leucemie Acută Mieloida (LAM) cu mutație FLT3

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie acută mieloida (LAM) cu mutație FLT3

Această 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:

Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloida (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/ antracicline și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD]).

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu
- inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice
- satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția
- toxicităților legate de midostaurin
- Sarcina și alăptarea

IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienții cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducție, consolidare și întreținere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤ 1 .
	Alte toxicități nonhematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec și ≤ 500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN $< 0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN $< 1,0 \times 10^9/l$) persistă > 2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.

NAN: Număr absolut de neutrofile

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstitială (BPI) sau pneumonită și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Precautii si monitorizare atenta la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

B. Mastocitoza sistemică

I. Indicația terapeutică: Mastocitoza Sistemica (MS)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Diagnosticul mastocitozei sistemice

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă și/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).

Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

- Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate ;
- Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte țesuturi;
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2;*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată).
- Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplinește **1 criteriu major și 1 criteriu minor**, sau **3 criterii minore**.

CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" și "C".

Semne "B": apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (și / sau > 1% prin citometrie în flux) și nivelul seric al triptazei > 200 μg / l
2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

Semne "C":

Apreciează insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile < $1,0 \cdot 10^9 / l$, hemoglobină < 10 g/dl și / sau trombocite < $100 \cdot 10^9 / l$), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare
2. cu semne de malignitate
3. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
4. splenomegalie – splină palpabilă cu hipersplenism
5. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
6. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală
7. cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienții adulți cu:

- Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

MS-NHA= MS cu semne displazice sau proliferative în țesutul hematopoietic

MSA= MS cu cel puțin 1 semn C

LCM= peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

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

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Doze

Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.

Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant.

Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM

criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
NAN < $1,0 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau NAN sub $0,5 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu valoare NAN inițială de $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Număr de trombocite sub $50 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub $25 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu număr inițial de trombocite de $25-75 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu $50 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Valoarea hemoglobinei sub 8 g/dl atribuită Midostaurin la pacienții fără LCM sau anemie cu potențial letal, atribuită Midostaurin la pacienții cu valoare inițială a hemoglobinei de 8-10 g/dl	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Greață și/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei anti-emetice optime	Se întrerupe administrarea Midostaurin timp de 3 zile (6 doze), apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește treptat doza la 100mg de două ori pe zi.
Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤ 2 în

	maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reappare la o doză redusă de Midostaurin.
NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal.	

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Numarul de limfocite trebuie monitorizat in mod regulat, mai ales la initierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, midostaurin trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauție.
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită și tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiența renală severă sau boala renală în stadiu terminal.
- Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiența hepatică severă pentru a sugera necesitatea ajustării dozei.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariția unor toxicități inacceptabile sau intoleranță.

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului – pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parțial (RP), îmbunătățire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.
- RC toate cele 4 criterii cel puțin 12 săptămâni:
 - lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat

- triptaza serică < 20 ng/ml
 - remisiune hematologică periferică cu neutrofile > $1 \times 10^9/l$, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > $100 \times 10^9/l$
 - hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie
- RP toate cele 3 criterii cel puțin 12 săptămâni în absența RC și progresiei de boală (PB):
- Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în maduva osoasă și/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie
 - Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)
 - Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstrate biptic (semn C)
- ÎC cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:
- Necesită cel puțin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absența RC/RP sau PB.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

DCI RIBOCICLIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicații

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauza cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormoni pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale* simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt
2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromataza sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară

* În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice**

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormoni (estrogenici și sau progesteronici) prezenți (expresie pozitivă) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- Efectuarea EKG înainte instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicatia concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute și recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromataza (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromataza sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB - conform tabelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu și la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum):

Lorlatinib monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), a căror boala a progresat fie după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI, fie după alectinib sau ceritinib (administrare ca prima linie de tratament) .

II. Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.
- Pacienți diagnosticați în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regională (inoperabilă), boala metastazată.
- Vârsta > 18 ani
- ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.
- Sarcina, alăptare

IV. Tratament și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

Durata tratamentului

Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doze întârziate sau omise

Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

Modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

- Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi
- A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi

Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului:

În afara de monitorizarea de rutină necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecțiune oncologică în stadiu avansat (*hematologie, biochimie de rutină, evaluare imagistică*, etc), sunt câteva investigații, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, datorită riscului de apariție a unor efecte secundare specifice:

- Profilul lipidic
- Amilaza / lipaza
- Glicemia
- EKG
- Ecografia cordului cu evaluarea FEVS
- Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale

Recomandarea este ca acestea să fie efectuate la intervale cât mai mici, apreciate ca fiind *optime de către medicul curant* (de exemplu: monitorizarea TA – la fiecare vizită medicală dar și acasă, analizele de sânge – lunar, EKG – la 1-3 luni, ecografia cordului la 3-6 luni, etc).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesară evaluarea imagistică performantă (de obicei prin ex CT), efectuată la intervale de 2-4 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii fără beneficiu clinic evident
- Deteriorare simptomatică
- Toxicitate inacceptabilă
- Dorința pacientului

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

DCI ABEMACICLIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicația terapeutică

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib, în asociere cu tratament hormonal, este indicat în tratamentul adjuvat al pacienților adulți cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2)-negativ și ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă.

La femeile aflate în pre-sau perimenopauză, tratamentul hormonal cu inhibitor de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Sex feminin
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

B. Cancer mamar incipient

- femei și bărbați cu cancer mamar incipient HR-pozitiv, HER2-negativ, cu ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc înalt de recidivă
- Riscul înalt de recidivă a fost definit pe baza unor caracteristici clinice și anatomopatologice:

- fie ≥ 4 ganglioni limfatici axilari pozitivi,
- fie 1-3 ganglioni limfatici axilari pozitivi și cel puțin unul dintre criteriile următoare:
 - dimensiune a tumorii ≥ 5 cm
 - tumoră de grad histologic 3 (G3)
- Pacienții pot primi un tratament locoregional cu intenție curativă (asociat sau nu cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă), pe care să-l finalizeze înainte de inițierea terapiei cu abemaciclib în combinație cu terapie hormonală și să se fi recuperat de pe urma reacțiilor adverse acute ale oricărui tratament specific efectuat anterior
- Pot fi incluși pacienți care au primit deja până la 12 săptămâni de tratament hormonal adjuvant înainte de inițierea abemaciclib și care au mai puțin de 16 luni de la intervenția chirurgicală definitivă
- Vârsta minimă 18 ani, status de performanță ECOG 0-1

2. Criterii de excludere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

B. Cancer mamar incipient

- Pacienți cu cancer mamar inflamator
- Pacienți cu tratament endocrin anterior preventiv pentru cancer mamar (tamoxifen sau inhibitor de aromatază) sau raloxifen
- Metastaze la distanță
- Istoric de cancer mamar anterior, cu excepția carcinomului ductal in situ tratat prin monoterapie locoregională cu mai mult de 5 ani înainte

III. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib trebuie administrat continuu, pe o **perioadă de doi ani** sau până la **recidiva bolii** sau **apariția toxicității** inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Modificările dozei de ABEMACICLIB – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

	Doza de Abemaciclib ca tratament asociat
Doza recomandată	150 mg de două ori pe zi
Prima ajustare a dozei	100 mg de două ori pe zi
A doua ajustare a dozei	50 mg de două ori pe zi

IV. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina și alăptarea. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepția cu barieră dublă) pe parcursul tratamentului și timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Diareea este o reacție adversă foarte frecventă. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu medicamente antidiareice, cum ar fi loperamida, la primul semn de scaune diareice, trebuie să crească aportul de lichide pe cale orală și să anunțe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare.

La pacienții ce prezintă BPI (Boală pulmonară interstițială)/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

- Tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/\text{mm}^3$, numărul de trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$, iar valoarea hemoglobinei ≥ 8 g/dl.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, corespunzător indicației pentru care este administrat – boala avansată (metastatică) sau în adjuvantă.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive

VII. Întreruperea tratamentului:

A. La pacienții cu cancer mamar avansat sau metastatic se întrerupe tratamentul la apariția:

- Progresiei bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 100 mg/zi

B. La pacienții cu cancer mamar incipient se întrerupe tratamentul după 2 ani de la inițiere sau la apariția recidivei bolii sau apariția toxicității inacceptabile

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicul în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul în specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

1. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 291 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB

I. Indicatia terapeutică:

Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

II. Criterii de Includere:

Pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutații a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]).

Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

III. Contraindicații:

- a) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- b) Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh)

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

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapierilor anticanceroase și se administrează în monoterapie.

Doze

Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea și încetarea dozei de Gilteritinib la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă :

Criterii	Doza de Gilteritinib
Sindrom de diferențiere	• Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare

	<p>hemodinamică.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2^a sau un grad inferior.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	<ul style="list-style-type: none"> • Opriți tratamentul cu gilteritinib.
Interval QTcF >500 msec	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec.
Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmați cu ECG în ziua 9. • Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remediarea pancreatitei. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3 ^a sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1^a. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg^b).
Planificarea TCSH.	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH. • Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grea contra gazdă de gradul ≥2 și a fost în RCc.^c

a. Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.

b. Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.

c. RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor (<100 x 10⁹/L)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală <1 x 10⁹/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Nota:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, trebuie să administrați doza cât mai curând posibil în aceeași zi și trebuie să reveniți la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienților nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

V. Monitorizarea tratamentului și Precauții:

- Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului.
- Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții care au QTcF >500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib

după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.

- Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remediarea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remediarea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.
- Dacă se suspectează apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR.
- Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate
- Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație.
- Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol și claritromicină), deoarece acestea pot crește expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.
- Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ținesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.
- La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul

sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.

VI. Prescriptori: tratamentul se inițiază și se continuă de către medicii în specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

I. Indicația terapeutică

Este indicat în tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asocieră cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), la pacienți adulți la care afecțiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabine

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 105 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani
- adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.
- boala metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe baza de Gemcitabina. Tratamentele anterioare pot fi:
 - Gemcitabina în monoterapie
 - Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menținere cu Gemcitabina
 - Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivat de platina, fluoropirimidine sau Erlotinib
 - Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.
- status de performanță ECOG 0 – 2
- probe biologice care permit administrarea produsului în siguranță : hemoglobină >9 g/dl, neutrofile > 1500 /mmc, Trombocite > 100.000 /mmc, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor $\leq 2,5$ ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină $\geq 3,0$ g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
- Sarcină sau alăptare
- Metastaze cerebrale active
- Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente includerii pacientului în tratament
- Insuficiența cardiacă congestivă severă, aritmie ventriculară.

III. Doză și mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin și 5-fluorouracil trebuie administrate secvențial. Doza recomandată și regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de 70 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m² administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m² administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1*28, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) de 50 mg/ m² În cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la 70 mg/m².

ONIVYDE pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare și administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.

IV. Premedicație și ajustarea dozelor

Se recomandă ca pacienții să utilizeze o premedicație cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT₃ (sau alt antiemetic) cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Toate modificările de doze trebuie să se bazeze pe cea mai severă toxicitate precedentă. Dozele de LV nu necesită ajustare. Pentru toxicitatea de gradul 1 și 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor. Pentru gestionarea toxicității determinate de ONIVYDE pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, așa cum este prezentat în RCP produsului.

În cazul pacienților care încep tratamentul cu 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal și nu cresc doza la 70 mg/m² , prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m² și cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m² . Pacienții care necesită o reducere și mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul

V. Contraindicații

- Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienții enumerați
- Alaptare

VI . Monitorizare

- Monitorizare clinic și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la intervale regulate.

VII . Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică Nu au fost realizate studii dedicate insuficienței hepatice cu ONIVYDE pegylated liposomal. Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal trebuie evitată la pacienții cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenței metastazelor hepatice

Insuficiență renală Nu au fost realizate studii vizând insuficiența renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată). Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min).

Vârstnici Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta \geq 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal la copii și adolescenți cu vârsta \leq 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

VIII . Prescriptori : medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI PEGASPARGASUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 184, cod (L01XX24): DCI PEGASPARGASUM

I. INDICAȚIE

Pegaspargasum este indicat ca o componenta a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alte medicamente antineoplazice
- trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat.
- diagnostic de leucemie limfoblastică acută (LAL)
- copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență hepatică severă (bilirubină > 3 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).
- Antecedente de tromboză severă în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.
- Antecedente de pancreatită, inclusiv pancreatită asociată unui tratament anterior cu L-asparaginază,
- Antecedente de reacții hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

IV. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pegaspargasum trebuie prescris și administrat de către medici și/sau personal medical cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape și ținuți sub observație atentă pentru a identifica orice reacții adverse pe tot parcursul perioadei de administrare.

Doze

pegaspargasum este, de obicei, administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alți agenți antineoplazici.

Copii și adolescenți și adulți ≤ 21 de ani

Doza recomandată la pacienții cu o suprafață corporală (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ și cu vârsta ≤ 21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/ m^2 suprafață corporală la interval de 14 zile.

Copii și adolescenții cu o suprafață corporală $< 0,6 \text{ m}^2$ trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulți > 21 ani

Cu excepția cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulți cu vârsta > 21 de ani sunt de 2000 U/ m^2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/ m^2 de suprafață corporală la interval de 14 zile.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, așadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Datele disponibile la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

Mod de administrare

Pegaspargasum (Oncaspar) poate fi administrat prin injecție intramusculară (IM) sau perfuzie intravenoasă (IV).

În cazul administrării unor volume mai mici, calea de administrare preferată este intramusculară. Când Pegaspargasum (Oncaspar) este administrat prin injecție intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depășească 2 ml la copii și adolescenți și 3 ml la adulți. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărțită și administrată în mai multe locuri.

Administrarea perfuzabilă intravenoasă de pegaspargasum (Oncaspar) se face de obicei pe o perioadă de 1 până la 2 ore în 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.

Soluția diluată poate fi administrată într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă, în timpul administrării pegaspargasum (Oncaspar).

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activității asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activității asparaginazei nu reușește să ajungă la nivelul țintă, poate fi luată în considerare încercarea altui preparat cu asparaginază.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când unui pacient i se administrează pegaspargasum (Oncaspar), denumirea și lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient și lotul de medicament.

Anticorpii anti-asparaginază

Apariția anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activității asparaginazei datorită potențialei activități de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Poate fi efectuată măsurarea nivelului activității asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activității asparaginazei.

Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacții de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacții anafilactice cu potențial letal și inclusiv la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din E. coli. Alte reacții de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefierea oculara, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit și erupție cutanată.

Ca măsură de precauție de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare și alte mijloace adecvate tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de hipersensibilitate severe. În funcție de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi și vasopresoare.

Efecte pancreatice

Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele pancreatitei care, dacă nu este tratată, poate deveni letală.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu Pegaspargasum (Oncaspar) trebuie întrerupt; dacă pancreatita se confirmă, tratamentul nu trebuie reluat.

Determinarea valorilor amilazei serice și/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamație a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a pegaspargasum cu prednison, poate să survină afectarea toleranței la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

Coagulopatie

La pacienții tratați cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului sagital. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții trombotice severe.

La pacienții tratați cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parțială (PTT) și hipofibrinogenemie. Parametrii de coagulare trebuie monitorizați la momentul de referință și periodic în timpul tratamentului și ulterior acestuia, în special atunci când sunt utilizate în același timp alte medicamente cu efect anticoagulant, precum acidul acetilsalicilic, și antiinflamatoare nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi. Când se înregistrează un nivel foarte scăzut de fibrinogen sau deficit de antitrombină III (ATIII), trebuie luată în considerare o terapie de substituție adecvată.

Efecte hepatice

Terapia concomitentă cu pegaspargasum și medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenție sporită atunci când pegaspargasum este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficiență hepatică preexistentă. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica modificările parametrilor funcției hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienți cu cromozom Philadelphia pozitiv cărora li se administrează tratament cu inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, imatinib) concomitent cu terapia cu L-asparaginază. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se ia în calcul utilizarea pegaspargasum la aceste grupuri de pacienți.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referință și înainte de administrarea fiecărei doze.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia combinată cu pegaspargasum poate determina toxicitate asupra sistemului nervos central. Au fost raportate cazuri de encefalopatie (inclusiv sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă).

pegaspargasum poate provoca semne și simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolență, stare de confuzie, convulsii. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă pegaspargasum se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum ar fi vincristina și metotrexatul).

Mielosupresia

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanțe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea pegaspargasum poate crește riscul de infecții.

Scăderea numărului limfoblaștilor circulanți este adesea foarte pronunțată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creștere pronunțată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenție hemograma din sânge periferic și măduva osoasă a pacientului.

Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei și a glutaminei în acid aspartic și acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacții. Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, așadar, să cauzeze creșterea abruptă a concentrațiilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie și pot include: greață, vărsături, cefalee, amețeală și erupție cutanată. În cazuri severe, în special la adulții mai în vârstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficiență hepatică, cu potențial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentrațiile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

Contracepție

În timpul tratamentului cu pegaspargasum și cel puțin 6 luni după întrerupere trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între contraceptivele orale și pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepție acceptabilă.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic nu conține sodiu.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate crește toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice și a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acțiune al altor substanțe care necesită diviziune celulară pentru a-și face efectul, ca de ex., metotrexatul.

Metotrexatul și citarabina pot interacționa diferit cu pegaspargasum: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acțiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanțe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea și clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor și funcției hepatice, precum și ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaște că interacționează cu enzimele CYP.

Utilizarea pegaspargazei poate determina o fluctuație a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendința de sângerare și/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenție la administrarea concomitentă a unor anticoagulanți precum cumarină, dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi.

Când se administrează în același timp glucocorticoizi (de ex. prednison) și pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulării (de ex., scădere a fibrinogenului și deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunțate.

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea înainte de vincristină poate crește neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de administrarea pegaspargazei în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între pegaspargază și contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicității pegaspargazei care poate afecta clearance-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin urmare, administrarea concomitentă cu contraceptive orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de contracepție.

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate crește riscul de infecții grave ce pot fi atribuite activității imunosupresoare a pegaspargazei, prezenței afecțiunii de fond și a chimioterapiei combinate. Așadar, vaccinarea cu virusuri vii nu trebuie făcută mai devreme de 3 luni după încheierea întregului tratament antileucemic.

VI. PRESCRIPTORI: medici cu specialitatea hematologie, oncohematologie pediatria.

DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 185, cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

INDICAȚII: LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ (LAP)

CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:
 - leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) în asociere cu acidul all-*trans*-retinoic (AATR)
 - leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie) caracterizată prin prezența translocației t (15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacții adverse grave determinate la sugari și la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

TRATAMENT

- Tratamentul se administrează sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute și trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice

Doze și mod de administrare:

a. Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată

- Schema tratamentului de inducție:
 - intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete.
 - dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

- Schema tratamentului de consolidare:
 - intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 5 zile pe săptămână.
 - se continua timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

b. Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară

- Schema tratamentului de inducție:
 - intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blaști în măduva osoasă, fără prezența de celule leucemice).
 - dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.
- Schema tratamentului de consolidare:
 - trebuie să înceapă la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție
 - intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;
 - tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni
- Mod de administrare:
 - perfuzie intravenoasă cu durata de 1-2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii.
 - nu este necesară montarea unui cateter venos central.
 - pacienții trebuie internați la începutul tratamentului din cauza simptomelor bolii și pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

Amânarea, modificarea și reinițierea dozei

- tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat, în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen
- tratamentul trebuie reluat numai după dispariția evenimentului toxic sau după revenirea la starea inițială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea; tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară.
- dacă evenimentul toxic nu reapare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială.
- pacienților care prezintă o recurență a toxicității nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

MONITORIZARE DE LABORATOR:

- determinare:

- hemoleucograma
- probe hepatice
- probe renale
- glicemie
- electroliți
- coagulare

de cel puțin două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

ATENȚIONĂRI și PRECAUȚII

- **Sindromul de activare a leucocitelor** (sindromul de diferențiere LAP; sindrom de acid retinoic):
 - caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză
 - de la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar și trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite; acest tratament trebuie continuat timp de cel puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent
 - imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariției simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.
 - pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală și zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP.
 - nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experiență în ceea ce privește administrarea combinată de corticosteroizi și chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.

- **Modificări ale electrocardiografei (ECG)**
 - trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare, potențial fatală, de tip torsada vârfurilor
 - Înainte de inițierea tratamentului cu trioxid de arsen:
 - trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații
 - trebuie determinați electroliții serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică;

- anomalii electrolitice preexistente trebuie corectate
- dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
- pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși monitorizării cardiace continue (ECG).
- în caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde:
 - dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea trioxidului de arsen
 - trebuie adoptate măsuri de corectare
 - QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate
- în timpul tratamentului cu trioxid de arsen:
 - concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l
 - concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.
 - pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualelor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului
- în cazul apariției sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:
 - pacientul trebuie internat și monitorizat continuu,
 - trebuie evaluați electroliții serici,
 - tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomalii electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit.
 - după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală și zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială dacă nu apare nicio prelungire.
- în timpul tratamentului de inducție și de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent.
- **Hepatotoxicitatea**
 - s-au înregistrat reacții hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asocieră cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor
 - tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Național pentru Cancer).
 - imediat ce concentrațiile bilirubinei și/sau ale TGO, și/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut față de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza

anterioară, în timpul primelor 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.

- în cazul reapariției hepatotoxicității, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.

▪ **Hiperleucocitoza**

- poate apărea în timpul tratamentului de inducție
- cazurile cu leucocitoză susținută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menține numărul de leucocite în sânge $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ și ulterior redusă treptat.

Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree

Nr. absolut leucocite	Hidroxiuree
10–50 x 10 ³ /μl	500 mg de patru ori pe zi
> 50 x 10 ³ /μl	1000 mg de patru ori pe zi

▪ **Apariția unei a doua patologii maligne**

- trioxidul de arsen prezintă potențial carcinogen la om; pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne.

▪ **Encefalopatie**

- la pacienți cu deficit de vitamina B1 a fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen; unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.
- pacienții cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de encefalopatie după inițierea tratamentului cu trioxid de arsen

▪ **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

- femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu trioxid de arsen
- trioxidul de arsen este embriotoxic și teratogen în studii la animale; dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.
- arsenul se excretă în laptele uman; alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

▪ **Supradozaj**

- în cazul apariției simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară și confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen și administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g pe o durată ce trebuie stabilită ținând cont de valorile arsenului urinar.
- la pacienții care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariția oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viața; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g.
- în prezența unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m² la intervale de 8 ore, timp de 5 zile și apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.
- la pacienții cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 186, cod (L01XX42): DCI
PANOBINOSTATUM

I. INDICAȚIE:

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.
- Infecții active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze și mod de administrare

Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei.
- capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente și nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

Doze recomandate:

- Panobinostat
 - doza inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile.
 - pacienții trebuie tratați inițial timp de opt cicluri.
 - la pacienții care obțin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
 - durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).
- Bortezomib
 - doza recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m², administrată injectabil
- Dexametazona
 - doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

- Panobinostat este administrat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, conform Tabelelor 1 și 2.

Trebuie consultate informațiile privind prescrierea bortezomibului și dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele						Săptămâna 2 Zilele						Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Perioadă de pauză
Bortezomib	1			4			8			11			Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2		4	5		8	9		11	12		Perioadă de pauză

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele						Săptămâna 2 Zilele						Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Perioadă de pauză
Bortezomib	1						8						Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2					8	9					Perioadă de pauză

Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei și/sau schemei de tratament se face în funcție de tolerabilitatea individuală.
 - Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).
- Trombocitopenie
 - Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).
 - Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
 - La pacienții cu un număr al trombocitelor de $< 50 \times 10^9/l$ (complicată cu hemoragie) sau $< 25 \times 10^9/l$, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută atunci

când numărul trombocitelor revine la $> 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori $> 50 \times 10^9/l$.

- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.
- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului și/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.
- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib.

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 $< 25 \times 10^9/l$	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută

- Toxicitate gastro-intestinală
 - Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat.
 - Pacienții care prezintă diaree și greață sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.
 - La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).
 - În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.
 - Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală.

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicității gastro-intestinale

Reacție adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la $<$ gradul 1	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la $<$ gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână

	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se oprește tratamentul definitiv.		Se oprește tratamentul definitiv.	
--	---	-----------------------------------	--	-----------------------------------	--

- Neutropenie
 - Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).
 - În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creștere (de exemplu G-CSF).
 - Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și/sau în cazul infecțiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)
Neutropenie gradul 3 (< 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l)	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la aceeași doză
Neutropenie gradul 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /l) sau neutropenie febrilă (< 1,0 x 10 ⁹ /l și febră ≥ 38,5° C)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză

- Insuficiența hepatică
 - Insuficiența hepatică ușoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului.
 - Insuficiența hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei.
 - Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică

Gradul insuficienței hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Modificarea dozei inițiale de bortezomib
Ușoară	≤ 1,0 x LNS	> LNS	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
	> 1,0 x LNS și ≤ 1,5 x LNS	Oricare		
Moderată	> 1,5 x LNS și ≤ 3,0 x LNS	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere	Se scade doza de bortezomib până la 0,7 mg/m ² în primul

			creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 1,0 g/m ² sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m ² în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară *) Pe baza clasificării NCI - CTEP				

- Prelungirea intervalului QTc
- În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat (QTcF > 480 msec la momentul inițial), inițierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea inițierii terapiei cu panobinostat.
- În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:
- Doza trebuie omisă dacă QTcF este > 480 msec sau peste 60 msec față de valoarea inițială.
- Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.
- Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

Alte reacții adverse la medicament.

- Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:
 - recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC și se reia tratamentul la o doză scăzută.
 - recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul < 1 CTC.
- Vârstnici
 - La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente:
 - Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.
 - Tratamentul cu borteomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m² o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și
 - Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.
 - Inhibitori potenți ai CYP3A4

- La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.
- Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.
- Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse.
- Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului

- Hemoleucogramă
 - Hemoleucogramă completă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat; numărul inițial de trombocite trebuie să fie $\geq 100 \times 10^9/l$, iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN) $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
 - Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecție cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.
 - Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin $\geq 100 \times 10^9/l$.
 - Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai ales la pacienții > 65 ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub $150 \times 10^9/l$.
- EKG
 - Deoarece panobinostat poate crește intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.
 - Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat.
- Electroliți
 - Valorile electroliților, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree.
 - Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice.
- Teste ale funcției hepatice
 - Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică.
- Teste ale funcției tiroidei
 - Deoarece s-a raportat apariția unui hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.
- Vârșnici

- Deoarece pacienții cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor evenimente adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Hemoragia
 - Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară.
 - Atenție la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.
- Infecție
 - La pacienții cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecții localizate și sistemice:
 - infecții bacteriene: pneumonie,
 - infecții fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
 - infecții virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorganică cu rezultate letale.
 - Tratamentul cu panobinostat nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active.
 - Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei.
 - În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
 - Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.
- Femei aflate la vârstă fertilă
 - Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
 - Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.
- Sarcina
 - Datorită modului de acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat.
 - Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri pentru făt.
 - Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; infecții virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: amețeli; cefalee

- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice și de nutriție: inapetență, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

DCI: Afliberceptum

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicații

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe baza de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin și care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapie adjuvante
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcină/alăptarea
- tratament anterior cu irinotecan
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- reacții de hipersensibilitate severe
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu cel puțin o lună înainte/după o intervenție chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice - se poate reduce și doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
- reacții de hipersensibilitate ușoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obținerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2 mg/kg
- proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurență, se reduce doza la 2 mg/kg

Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinație cu daratumumab și dexametazonă, cu lenalidomidă și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alăptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporală până la maxim 2,2 m²;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 2,2 m² vor primi doza calculată pentru 2,2 m²; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinație cu daratumumab și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg)
- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Daratumumab:

- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză

- fracționată de 8 mg/kg în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se
- administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament
- și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de
- tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la
- progresia bolii.
- Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii

În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab, carfilzomib, daratumumab și medicamente post-perfuzie pentru daratumumab

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Carfilzomibum în combinație cu lenalidomidă și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m² (maxim = 60 mg). * Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 56 mg/m² (maxim 123 mg)
- În ciclurile 2-12 de tratament, se administrează 27 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 și 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1-21
- Se va avea în vedere reducerea în funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicități inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Carfilzomibum în combinație cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg). *Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doză de 70 mg/m² (maxim 154 mg)

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomandă profilaxia antitrombotică - după evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului
- Hidratare și monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât și intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecărei doze din ciclul 1)
- Se administrează suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, după necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orala și/sau intravenoasa trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.

Toti pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinice
- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

MODIFICĂRI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul reacțiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
<p>• Număr absolut de neutrofile < $0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4)</p>	<p>• Se întrerupe administrarea</p> <p>- Dacă nivelul revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$, se continuă cu aceeași doză</p> <p>• Pentru scăderi ulterioare < $0,5 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomiba</p>
<p>• Neutropenie febrilă</p> <p>• Număr absolut de neutrofile < $0,5 \times 10^9/l$ și temperatura corporală măsurată la nivel bucal > $38,5^\circ C$ sau două măsurători consecutive ></p>	<p>• Se întrerupe administrarea</p> <p>• Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul inițial și dacă febra dispăre, se reia tratamentul cu aceeași doză</p>

38,0°C pe durata a 2 ore	
• Număr de trombocite < 10 x 10 ⁹ /l sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine ≥ 10 x 10 ⁹ /l și/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeași doză • Pentru scăderi ulterioare < 10 x 10 ⁹ /l, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib
Toxicitate nehematologică (renală)	Măsură recomandată
• Nivel al creatininei serice ≥ 2 × nivelul inițial sau • Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade ≤ 50% față de nivelul inițial) sau necesitatea inițierii dializei (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea și se continuă monitorizarea funcției renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătățirea funcției renale atinge un nivel în limita a 25% față de inițial; se reinițiază tratamentul cu următoarea doză mai mică • La pacienții dializați tratați cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	Măsură recomandată
• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)	• Se oprește tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul inițial • Se are în vedere reinițierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică ^a

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doză de carfilzomib	Prima reducere de doză	A doua reducere de doză	A treia reducere de doză
Carfilzomibum + daratumumab + dexametazona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	-
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona (administrare săptămânală)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² a
Carfilzomibum + dexametazona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² a
Carfilzomibum + dexametazona (administrare săptămânală)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbata pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se întrerupe.

V. MONITORIZARE

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
- hemoleucograma completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- afecțiuni cardiace
 - pacienții cu semne/simptome de insuficiența cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), și pacienții cu angină sau aritmii necontrolate trebuie să fie evaluați cardiologic înainte de începerea tratamentului pentru optimizarea statusului (atenție particulară pe tensiunea arterială și managementul lichidelor); ulterior, trebuie să fie tratați cu grijă, rămânând sub strictă observație .
 - riscul de insuficiență cardiacă este mai mare la pacienții peste 75 ani
 - se oprește carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 și 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcție de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos - pacienții cu risc sau cu antecedente trebuie să fie atent monitorizați; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatică și renală - evaluare inițială și monitorizare ulterioară a probelor hepatice și renale
- metode contraceptive pentru femeile la vârstă fertilă

REACTII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficiență cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecții
- toxicitatea renală: insuficiență renală acută
- toxicitate hepatică

- toxicitate hematologica: trombocitopenie și hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorală
- reacții alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr.1):

Tabel nr. 1

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

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

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialisti / primari hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI OLAPARIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM

1. Indicația terapeutică - Carcinom ovarian

1. în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, recidivat cu neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

2.a. tratament de întreținere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

2.b. în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică

I. Criterii de includere:

- a. Vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c. diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă **in cazul răspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie. (indicația 2a)**
- f. **confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de întreținere în asociere cu bevacizumab (indicația 2b)**
- g. boală sensibilă la sărurile de platină-in caz de recidiva (**indicația 1**)
- h. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapeutic pe bază de platina (**indicațiile 1 și 2a**) - criterii RECIST sau GCIG (CA125)
- i. **obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapeutic pe bază de platina în combinație cu bevacizumab (indicația 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125)**
- j. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepția alopeciei **sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib**)
- b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c. tratament anterior cu inhibitori PARP – dacă s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia
- d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau
- b. alte afecțiuni cardiace necontrolate
 - a. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
 - b. sarcină sau alăptare

III. Durata tratamentului:

Pentru indicația 1- până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă

Pentru indicațiile **2a și 2b** până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib

- **în monoterapie**
- **sau în asociere cu bevacizumab**

este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Atunci când Olaparibum este utilizat în asociere cu bevacizumab, doza de bevacizumab este 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni (pentru durata globală de tratament de maxim 15 luni, inclusiv perioadele în combinație cu chimioterapie sau ca tratament de întreținere).

V. Monitorizare:

- a. imagistic prin examen CT/RMN
- b. hemoleucograma – lunar

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A

- b. insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- c. status de performanță ECOG 2-4
- d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

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.

2. Indicația terapeutică – Neoplasm mamar (face obiectul unui contract cost-volum)

Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienți adulți cu *neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER2-)* la pacienții tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.

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

I. Criterii de includere:

- a. Vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c. Neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
- d. Stadiu local avansat sau metastatic.
- e. Status triplu negativ (HR-/HER2-).
- f. Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
- g. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

Nota: pot beneficia de olaparib pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- b. Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.

- c. Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- d. Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- e. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
- f. Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.
- g. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.
- h. Sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

V. Monitorizare:

- a. imagistic prin examen CT/RMN.
- b. hemoleucograma – lunar.

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- a. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.
- b. Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- c. Status de performanță ECOG 2-4.
- d. Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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. Indicația terapeutică – cancer de prostată

Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

I. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul.
- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou
- Stadiu metastatic.
- Mutație BRCA1/2 germinală și/sau somatică prezentă.
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

Nota: pot beneficia de olaparib pacienții cu această indicație terapeutică care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni*
- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni*.
- Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.*
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.

* Medicamentul poate fi inițiat în condiții de siguranță după aceste intervale

III. Durata tratamentului:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei **doze zilnice totale de 600 mg**. La nevoie

doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.

- hemoleucograma si alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant– lunar.

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Status de performanță mai mare decât ECOG 2.
- Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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.”

DCI IXAZOMIB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru contraindicații suplimentare consultați RCP aferent acestor medicamente.
- sarcina și alăptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza inițială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1 - 21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2 - 7	Ziua 8	Zilele 9 - 14	Ziua 15	Zilele 16 - 21	Ziua 22	Zilele 23 - 28
Ixazomib	√		√		√			
Lenalidomidă	√	√ Zilnic	√	√ Zilnic	√	√ Zilnic		
Dexametazonă	√		√		√		√	

√ = administrarea medicamentului

Pentru informații suplimentare privind lenalidomida și dexametazona, consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- Numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau \leq gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranța și toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanță de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puțin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Tabelul 1, iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza inițială recomandată*)	Prima reducere la	A doua reducere la	Înterupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*) Doza redusă recomandată de 3 mg în prezența insuficienței hepatice moderate sau severe, insuficienței renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib și lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităților care determină trombocitopenie, neutropenie și erupție cutanată. Din cauza acestor toxicități, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultați RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicități.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Toxicități hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. • După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul de trombocite scade din nou la < 30.000/mm³, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. Luați în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. • După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informațiilor de prescriere aferente acestui medicament, și reluați

	<p>tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la $< 500/\text{mm}^3$, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei. *)
Erupecie cutanată	
Gradul [†] 2 sau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu lenalidomidă până când erupția cutanată revine la \leq gradul 1. • După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. • Dacă erupția cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când erupția cutanată revine la \leq gradul 1. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei. *)
Gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la \leq gradul 1 fără durere sau la valoarea inițială a pacientului. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau \leq gradul 1, la latitudinea medicului. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Alte toxicități non-hematologice	
Alte toxicități non-hematologice de gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

*) În cazul în care situația se repetă, alternați modificarea dozei de lenalidomidă și de ixazomib.

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

V. MONITORIZARE:

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică
- hemoleucograma completă
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliți

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare consultați RCP aferent acestor medicamente.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile inițiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei și transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

Toxicități gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipație, greață și vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice și antidiareice și tratament de susținere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3 - 4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienții care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente și, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistență medicală de susținere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informațiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Reacții cutanate

A fost raportată erupție cutanată în asociere cu ixazomib. Erupția cutanată trebuie tratată prin măsuri de susținere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puțin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică și hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timpul administrării ixazomib și timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienți cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conștiență modificată și tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanță magnetică. La pacienții la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizați îndeaproape pacienții pentru ținerea bolii sub control.

REAȚII ADVERSE (Tabelul 3):

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (toate

gradele, gradul 3 și gradul 4)

Aparate, sisteme și organe/reacție adversă	Reacții adverse (toate gradele)	Reacții adverse de gradul 3	Reacții adverse de gradul 4
Infecții și infestări			
Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

*) Reprezintă o grupare a termenilor preferați.

Notă: reacțiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferați se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG). (Tabelul 4):

Tabelul 4

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

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

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

DCI VENETOCLAX

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)
- Leucemia acută mieloidă (LAM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

A. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL)

- Primă linie de tratament:
 - **în asociere cu obinutuzumab**
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- A doua linie de tratament:
 - **în asociere cu rituximab**
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- Linia de tratament 3+:
 - **în asociere cu rituximab**
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

- **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situații excepționale în care pacienții sunt recăzuți sau refractari la chimioterapie și imunoterapie și nu sunt eligibili pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B și nu există alternative terapeutice (pacienții nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):

- Linia de tratament 2 +:
 - **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - la pacienți care au avut eșec la chimioterapie și care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

B. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie acută mieloidă (LAM)

- Primă linie de tratament:
 - **în asociere cu un agent hipometilant** - la pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

IV. TRATAMENT

- Comprimate filmate, concentrație 10 mg, 50 mg, 100 mg

A. Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)

Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1.

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg

2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab

Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile: 6 Cicluri în combinație cu obinutuzumab, urmate de 6 Cicluri de venetoclax administrat în monoterapie.

a. Obinutuzumab:

- 100 mg în Ciclul 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2.
- 1000 mg în Zilele 8 și 15 ale Ciclului 1 și Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 Cicluri

b. Venetoclax:

- Schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) se începe în **Ciclul 1 Ziua 22** și se continuă până la Ciclul 2 Ziua 28
- După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclul 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12

	Ciclul 1			Ciclul 2					Ciclurile 3-6	Ciclurile 7-12
VENETOCLAX				Săpt. 1 ziua 22	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5		
				20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
OBINUTUZUMAB	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15		Ziua 1				Ziua 1*	
	1000 mg iv	1000 mg iv	1000 mg iv		1000 mg iv				1000 mg iv	

* a fiecărui ciclu de 28 de zile

Venetoclax administrat în asociere cu rituximab

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul “Calendarul creșterii dozei”), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab. Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)
Sau
- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată (s.c.) în doză fixă de 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

	Înainte de ciclul 1					Ciclul 1	Ciclurile 2-6	Ciclurile 7-24
VENETOCLAX	Săpt. 1	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5			
	20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
RITUXIMAB						Ziua 1	Ziua 1 *	
						375 mg/m ² iv	500 mg/m ² iv sau 1600 mg s.c.	

* ziua 1 a următoarelor 5 cicluri

Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

B. Leucemia acută mieloidă (LAM)

Titarea dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină

Ziua	Doza zilnică de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 și ulterior	400 mg

- Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m² fie intravenos, fie subcutanat, în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.
- Decitabina trebuie administrată la o doză de 20 mg/m² intravenos în zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.

Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă, dacă este necesar, pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică.

Tratamentul cu venetoclax, în asociere cu un agent hipometilant, trebuie continuat până când se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficienței
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola)

Ajustarea dozelor

Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicități^a în LLC

Eveniment	Episod	Acțiune
Sindrom de liză tumorală		
Modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT	Orice episod	Amânați administrarea dozei din ziua următoare. Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, reluați tratamentul cu aceeași doză.
		În cazul oricăror modificări ale testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, reluați tratamentul cu o doză mai mică (vezi Tabelul 2).
		În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic ^b , reluați tratamentul cu o doză mai mică după remitere (vezi Tabelul 2).
Toxicități non-hematologice		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Primul episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. Nu este necesară ajustarea dozei.
	Al doilea și următoarele	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
Toxicități hematologice		
Neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)	Primul episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Pentru a reduce riscurile de infecție asociate cu neutropenia, se poate administra factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) împreună cu venetoclax, dacă este indicat din punct de vedere clinic. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
	Al doilea și următoarele	Întrerupeți administrarea de venetoclax. Se ia în considerare administrarea de G-CSF, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie

		respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
^a Reacțiile adverse au fost clasificate pe baza CTCAE NCI versiunea 4.0. ^b SLT manifestat clinic a fost definit ca SLT confirmat prin analize de laborator, cu consecințe clinice cum sunt: insuficiență renală acută, aritmii cardiace sau crize convulsive și/sau moarte subită		

- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax

Modificări recomandate ale dozei din cauza reacțiilor adverse în LAM

Reacție adversă	Episoade	Modificarea dozei
Reacții adverse hematologice		
Neutropenie de gradul 4 (NAN <500/microlitru) cu sau fără febră sau infecție sau Trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite <25 × 10 ³ /microlitru)	Episoade înainte de obținerea remisiunii ^a	În majoritatea cazurilor, nu întrerupeți tratamentul cu venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină din cauza citopeniilor înainte de a obține remisiunea.
	Primul episod după obținerea remisiunii și care durează cel puțin 7 zile	Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) dacă este indicat clinic pentru neutropenie. După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină.
	Episoade ulterioare în cicluri după obținerea remisiunii și care durează 7 zile sau mai mult	Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați G-CSF dacă este indicat clinic pentru neutropenie. După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină și reduceți durata tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi 21 de zile în loc de 28 de zile. Consultați informațiile de prescriere a azacitidinei pentru informații suplimentare.
Reacții adverse non-hematologice		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Orice episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere. După remitere până la gradul 1 sau la nivelul inițial, reluați administrarea de venetoclax cu aceeași doză.
^a Luați în considerare evaluarea măduvei osoase		

Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Doza modificată trebuie continuată timp de săptămână înainte de creșterea acesteia.

La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică (de exemplu, toate sau unele valori de ajustare a dozei).

Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax (adică C_{max} și ASC) și poate crește riscul de apariție a SLT, în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei, și de apariție a altor fenomene toxice.

La toți pacienții, dacă trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A, urmați recomandările pentru gestionarea interacțiunilor medicamentoase. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

Tabelul 3: Managementul potențialelor interacțiuni ale Venetoclax cu inhibitori CYP3A

Inhibitor	Fază	LLC	LAM
Inhibitor puternic al CYP3A	Perioada de inițiere și de titrare a dozei	Contraindicat	Ziua 1 – 10 mg Ziua 2 – 20 mg Ziua 3 – 50 mg Ziua 4 – 100 mg sau mai puțin
	Doza zilnică constantă (după perioada de titrare a dozei)	Reduceți doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă este deja modificată din alte motive)	
Inhibitor moderat al CYP3A^a	Toate	Reduceți doza de venetoclax cu cel puțin 50%	

^aLa pacienții cu LLC, evitați utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderați ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei. Luați în considerare medicamente alternative sau

reduceți doza de venetoclax așa cum este descris în acest tabel.

Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă
- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare

V. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- La pacienții cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei

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

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT):

LLC

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC
- Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei
- Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT
- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile, în special funcția renală redusă [clearance-ul creatininei (CrCl) <80ml/minut] și încărcătura tumorală. Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax

Măsurile profilactice ale SLT recomandate în funcție de încărcătura tumorală la pacienții cu LLC

Încărcătura tumorală		Profilaxie		Monitorizarea testelor biochimice sanguine ^{c,d}
		Hidratare ^a	Medicamente care scad acidul uric ^b	Stabilirea și frecvența evaluărilor
Redusă	Toți ganglionii <5 cm ȘI NAL < 25 x 10 ⁹ /l	Orală (1,5-2 l)	Alopurinol	Regim ambulator <ul style="list-style-type: none"> • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei
Medie	Orice ganglion între 5 cm și <10 cm SAU NAL ≥ 25 x 10 ⁹ /l	Orală (1,5-2 l) și se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă	Alopurinol	Regim ambulator <ul style="list-style-type: none"> • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienților cu CrCl <80ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării

Ridicată	Orice ganglion ≥ 10 cm SAU NAL $\geq 25 \times 10^9/l$ ȘI orice ganglion ≥ 5 cm	Orală (1,5-2 l) și pe cale intravenoasă (150-200 ml/h în funcție de toleranță)	Alopurinol; se ia în considerare rasburicaza, dacă nivelul inițial de acid uric este ridicat	În spital • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 și 24 de ore Regim ambulator • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore
----------	---	--	--	---

NAL = număr absolut de limfocite; CrCl = clearance al creatininei.
^aPacienții trebuie instruiți să consume zilnic apă, începând cu 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei și pe toată durata acesteia, în special înainte de și în zilele inițierii tratamentului și la fiecare creștere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în cazul pacienților care nu pot menține o hidratare corespunzătoare pe cale orală.
^bTrebuie inițiată administrarea de alopurinol sau inhibitori ai xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de inițierea administrării de venetoclax.
^cTrebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină); trebuie evaluate în timp real.
^dLa creșterea ulterioară a dozei, trebuie monitorizate testele biochimice sanguine la 6 până la 8 ore și la 24 de ore la pacienții care continuă să prezinte risc de SLT.

LAM

Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare:

- Toți pacienții trebuie să aibă un număr de leucocite $< 25 \times 10^9/l$ înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și poate fi necesară citoreducția înainte de tratament
- Toți pacienții trebuie să fie hidratați în mod adecvat și să li se administreze medicamente care scad acidul uric înainte de inițierea primei doze de venetoclax și în timpul perioadei de titrare a dozei
- Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax
- Testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate înainte de administrarea dozei pentru riscul de apariție a SLT, la 6 până la 8 ore după fiecare doză nouă în timpul titrării și la 24 de ore după administrarea dozei finale
- Pentru pacienții cu risc de apariție a SLT (de exemplu, blaști circulanți, încărcătura leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcție renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator și reducerea dozei inițiale de venetoclax
- Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remiterea citopeniilor. Modificarea dozei și întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiunii

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

- Sindrom de liză tumorală
- Neutropenie și infecții
 - În studiile în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asocieri cu rituximab sau obinutuzumab și în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4 la pacienții cu LLC
 - La pacienții cu LAM, neutropenia de gradul 3 sau 4 este frecventă înainte de începerea tratamentului. Numărul de neutrofile poate scădea cu venetoclax în asocieri cu un agent hipometilant. Neutropenia poate reapărea odată cu ciclurile de terapie ulterioare.
 - Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului. Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă
 - Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecție. Infecțiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene, întreruperea sau reducerea dozei și utilizarea factorilor de creștere (de exemplu, G-CSF) după caz
- Imunizare
 - Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- Inductori ai CYP3A
 - Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax și ca urmare apariția riscului de scădere a eficacității. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4
- Femeile aflate la vârsta fertilă
 - Trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.
- Sarcina și alăptarea
 - Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
 - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- Fertilitate
 - Poate fi compromisă la sexul masculin din cauza tratamentului cu venetoclax; poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

VIII. INTERACȚIUNI

- **Inhibitori ai CYP3A**

- Pentru pacienții care necesită utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) sau cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacina, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), dozele de venetoclax trebuie administrate conform Tabel 3
- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului
- Trebuie evitată utilizarea produselor care conțin grapefruit, portocale de Sevilla și fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conțin inhibitori ai CYP3A.

- **Inhibitori ai gp-P și ai BCRP**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex.. rifampicină) și ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P și al BCRP, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

- **Inductori ai CYP3A**

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducție a CYP3A mai mică. Produsele care conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacității

- **Azitromicină**

- În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax

- **Medicamente care scad aciditatea gastrică**

- Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilității venetoclax

- **Chelatori ai acizilor biliari**

- Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbția venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacțiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puțin 4-6 ore după chelator.

- **Warfarină**

- Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) la pacienții care utilizează warfarină

- **Substraturi ale gp-P , BCRP și OATP1B1**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauție. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran exetilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potențială interacțiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicității legate de statine.

IX. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficacitatea tratamentului cu venetoclax în **LLC** se apreciază pe baza criteriilor ghidului iwCLL (International Workshops on CLL) și în **LAM** se apreciază pe baza criteriilor menționate în European Leukemia Net (ELN)

X. CRITERII DE OPRIREA/ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

- Progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, se ia în considerare oprirea tratamentului cu venetoclax
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LLC pentru modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT; toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4; neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LAM pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică; dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere în cazul toxicităților non-hematologice de grad 3 sau 4
- Sarcină

XI. PRESCRIPTORI:

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală)
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 310 cod (L01XX63): DCI GLASDEGIB

I. Indicații:

Glasdegib este indicat în asociere cu citarabină în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide nou diagnosticate sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienți adulți cu leucemie acută mieloidă nou diagnosticată care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.
- Pacienți adulți cu leucemie acută mieloidă secundară care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

IV. Tratament:

- Glasdegib trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.
- Glasdegib se administrează pe cale orală. Acesta poate fi luat împreună cu sau fără alimente.
- Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Tratamentul cu Glasdegib trebuie continuat atât timp cât pacientul înregistrează beneficiu clinic.

Doze:

Doza recomandată este de 100 mg Glasdegib o dată pe zi în asociere cu citarabină în doză mică.

Modificări ale dozei

Pot fi necesare modificări ale dozei în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza de Glasdegib trebuie redusă la 50 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi.

Modificarea și controlul dozei de Glasdegib pentru reacțiile adverse specifice se fac conform tabelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale pe baza vârstei pacientului, rasei, sexului sau greutatei corporale.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului cu Glasdegib și cel puțin o dată pe săptămână în timpul primei luni

trebuie evaluate hemoleucograma completă, electroliții, funcția renală și funcția hepatică.

Electroliții și funcția renală trebuie monitorizate o dată pe lună, pe toată durata tratamentului.

Valorile creatinkinazei serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic ulterior.

Electrocardiografele trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib, la aproximativ o săptămână de la inițiere, și apoi o dată pe lună pentru următoarele două luni, pentru a evalua prelungirea intervalului QT corectat cu frecvența cardiacă. ECG-ul trebuie repetat dacă prezintă modificări. Anumiți pacienți pot necesita o monitorizare a ECG-ului mai frecventă. Modificările trebuie abordate terapeutic prompt.

VI. Atenționări:

Toxicitate embrio-fetală

Glasdegib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Trebuie verificată starea de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Glasdegib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Glasdegib și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

Bărbați

Glasdegib poate fi prezent în spermă. Pacienții cu partenere trebuie sfătuiți în legătură cu potențialele

riscuri ale expunerii prin spermă și trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente, inclusiv un prezervativ (cu spermicid), chiar și după vasectomie, pentru a evita expunerea unei partenere gravide sau a unei partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu GLASDEGIB și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.”

DCI TISAGENLECLEUCEL

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL

A. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

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

II. CRITERII DE INCLUDERE:

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

Nota. La pacienții cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc

III. CONTRAINDICAȚII:

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

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului /apartinătorilor 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 $5,0 \times 10^6$ celule T CARviabile/kg corp;
- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la $2,5 \times 10^8$ 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/ μ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului delimfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/ μ l, 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 ciclofosamidă (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 ciclofosamidă, 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/ μ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

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

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice;
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsurile 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 pungă(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 injecție 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 injecția 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 oricăror 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 greșă-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 răspunsul la tratament definit ca remisie completa (CR) sau, remisie completa cu hemograma incompleta (CRi)
 - Remisia completa (CR) este definită ca <5% blasti în maduva osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite >100000/μl și număr absolut de neutrofile > 1000/μl) fără transfuzie sanguină
 - Remisie completa cu recuperare hematologică incompleta (CRi) este definită ca <5% blasti în maduva osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite <100 000/μl și număr absolut de neutrofile <1000/μl)
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sângelui periferic și al măduvei osoase, examen SNC, examen fizic și al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani și apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani
- Sindromul de eliberare de citokine
 - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
 - Factorii de risc sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleție, infecție activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.
 - În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

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

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
<i>Sindrom prodromal:</i> - 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.
<i>Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</i> - Febră mare - Hipoxie - Hipotensiune arterială ușoară	- Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.

<ul style="list-style-type: none"> - <i>Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</i> - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice - Deteriorare rapidă a stării clinice 	<ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) - Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. - Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine. - Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.
--	--

- Reacții 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 8 zile în LAL cu celulă B. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B.
- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până 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 untransplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextrans și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitățile hematologie și onco hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia De Terapii Celulare a MS.

B. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

II. CRITERII DE INCLUDERE:

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

III. CONTRAINDICATII:

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

IV. TRATAMENT

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

Doze

Doze la pacienții adulți cu DLBCL

- 0,6 până la 6×10^8 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/ μ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului delimfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/ μ l, 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/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/ μ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

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

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

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

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

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe pungă(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 injecție înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, pungea 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 injecția 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 oricăror dintre afecțiunile de mai jos.
 - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapia anterioară;
 - Infecție activă necontrolată;
 - Boală activă greșă-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 răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parțial; pacienții cu răspuns parțial se reevaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirării obținerii răspunsului complet
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de maduva osoasă, evaluarea simptomelor de

tip B) se va efectua in ziua 28 apoi in lunile 3, 6, 9,12, 18 si 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de pana la 5 ani

- Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfocitopenie hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
- Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.
- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic 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
– <i>Sindrom prodromal:</i> – 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.

<ul style="list-style-type: none"> - <i>Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</i> - Febră mare - Hipoxie - Hipotensiune arterială ușoară 	<ul style="list-style-type: none"> - Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</i> - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice - Deteriorare rapidă a stării clinice 	<ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) - Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. - Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine. - Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

- Reacții 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 6 zile în DLBCL. Timpul median până la 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 valoricrescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucaferiza 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 și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

V. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

Anexa 1Denumirea Spital/ Clinică Hematologie
_____**CERERE DE EVALUARE A INDICATIEI DE TRATAMENT CU
TISAGENLECLEUCEL****Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sanatatii***(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare, unul care va 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:	- Tel:
- Aresă:	- E-mail:
- Reprezentant legal/Persoana de contact <i>(se va completa în cazul pacienților minori):</i>	
- Nume:	- Prenume:
- CNP:	- CI:
- Adresă:	- Grad de rudenie:
	- Tel:
	- E-mail:

- Diagnostic extins <i>(forma celulară, forma imunologică):</i>		Greutate (kg)
Stadiu la diagnostic:	- Ex H P nr/ da ta	ECOG PS:
-	-	
- Stadiu actual:		
- Diagnostic secundare:		-
- 1		-
- 2		-
- 3		-

- 4	-
- Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu TISAGENLEUCLEUCEL <input type="checkbox"/>	
- 1	
- 2	
- 3	

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

A. ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

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

B. BILANȚUL ACTUAL

- Situația bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL:	
- Funcția cardiacă: EKG și FEVS (<i>ecocardiograma</i>) - FEV >40% - evaluare ecografică pentru pericardită	
- Funcția hepatică: - AST, ALT, LDH, bilirubină, γ GT (AST/ALT <5xULN; bilirubina <2 mg/dL; limita crescută acceptată pentru Sindromul Gilbert)	
- Funcția renală: uree, creatinină, acid uric Clearance la creatinina >30 mL/min	
- Hemoleucograma: - ANC > 1 x 10 ⁹ /L	
- Imagistica SNC (RMN cap): - IRM nu este solicitat excepție făcând cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
- Punctie lombară: - Punctia lombară nu este cerută excepție făcând cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
- Fertilitate: - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină din ser sau urină negativ	
- Istoric de malignitate: - (Este obligatorie absența istoricului de malignitate altul decât carcinomul in situ :cervix, vezică, sân, cu excepția cazului în care este liber de boală și în afara tratamentului de mai mult de 3 ani)	
- Istoric de boli autoimune: - (Nu este recomandată în boala autoimună activă având ca rezultat leziuni de organe sau care necesită imunosupresie sau terapie sistemică în ultimii 2 ani)	
- Tratament sistemic imunosupresiv actual:	
- Existența sau suspiciunea unei infecții fungice, bacteriene, virale sau alt tip:	
- Funcția pulmonară (<i>teste funcționale ventilatorii - opțional</i>):	
<ul style="list-style-type: none"> - Markeri infecțioși: (cu 30 zile înainte de afereza) - Ac anti HIV 1 și HIV 2 HIV p24 antigen - HIV 1/2 PCR - Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR - Anti HCV HCV PCR 	<ul style="list-style-type: none"> - TPHA - Anti HTLV 1 și 2 CMV Anti IgG CMV Anti IgM EBV Anti IgG EBV Anti IgM - Toxoplasma Anti IgG - Toxoplasma Anti IgM - Altele:
- Evaluare psihiatrică:	
- Alte boli asociate:	
- Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL:	
- Alte observații (probleme sociale etc).	

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

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

A. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SANATATII

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

Avizul Comisiei de Terapii Celulare:

<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NU
Data:	

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAȚII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)

I. Indicație

A. Cancer mamar incipient (CMI) – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:

- Tratamentul neoadjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurență;
- Tratamentul adjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.

B. Cancer mamar metastazat (CMM) – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

II. Criterii de includere

- pacienți cu vârsta adultă (vârsta peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH);
- FEVS \geq 50% (pentru pacienții cu FEVS mai mic de 50%, medicul curant va aprecia dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile asociate cu aceasta condiție, în special la cei cu boala metastatică).
- Una dintre următoarele situații (stadii evolutive de boala):
 - stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, cu risc înalt de recurență*;
 - stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă**);
 - stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2.

* În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu statusul receptorilor hormonalni negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonalni și /sau de afectarea ganglionară.

** În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonalni.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate la substanțele active (pertuzumab și trastuzumab) sau la oricare dintre excipienți.
- Tratamentul cu pertuzumab / trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puțin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situații:
 - semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab / trastuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
 - scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %

- FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de $\geq 10\%$ sub valorile anterioare tratamentului.
- În cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab / trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (*fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului*).
- Pertuzumab / Trastuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI- CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- Dacă se întrerupe tratamentul cu taxani, tratamentul cu Pertuzumab / Trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă

IV. Durata tratamentului

- În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament și cu posibilitatea de continuare ulterior intervenției chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă).
- În cazul tratamentului adjuvant ***, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antraciline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

*** Inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab/trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență.

- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică (indiferent de indicație):

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab/trastuzumab este de **1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab**, administrată printr-o injecție subcutanată, cu o durată aproximativă de 8 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de **600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab** administrată pe o durată de aproximativ 5 minute.

În cazul pacienților cărora li se administrează un taxan, Pertuzumab/Trastuzumab trebuie administrat anterior taxanului.

I. Prescriptori: medici din specialitatea Oncologie medicală.”

DCI: ACIDUM IBANDRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 119, cod (L002C): DCI ACIDUM IBANDRONICUM

I. Indicații:

- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg.
 - Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.
- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.
 - Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.
 - Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

II. Doze și mod de administrare:

- 6 mg în perfuzie de 250/500 ml (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.
- 50 mg p.o. zilnic.

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

Terapia imunomodulatoare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurențe și remisii;
- În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, **cheltuielile directe** dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt **semnificativ mai mici** decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Studiile și publicațiile privind scleroza multiplă la copii au arătat **beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este inițiat precoce, din momentul**

diagnosticului, indiferent de vârstă, dar și în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf) și interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă **reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea disabilității**, permițând dezvoltarea psihomotorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implică o calitate bună a vieții.

Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald **revizuite în 2018**), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă⁽¹⁾;
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice⁽²⁾:

- sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);
- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS \geq 8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acestora.
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologic; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
- Varsta sub 2 ani

⁽¹⁾ În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

⁽²⁾ În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

Acest protocol terapeutic pentru România își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

- Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.
- Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.
- **Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:**

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;
- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacocinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interșanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod.

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacocinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alti glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

Întreruperea temporară a tratamentului

În condițiile unei sarcini programate, **poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - ref. mai jos)**, întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu **Teriflunomide** este necesară **aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ**, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:
 - sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
 - boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.
- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:
 - Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată

- administrarea unui medicament imunosupresor

Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din **specialitatea neurologie pediatrică** din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă

CLASE DE MEDICAMENTE

- **Interferon beta 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicații, doze și mod de administrare).

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

Doze și mod de administrare:

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

- La copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de **12 ani** se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu ¼ flacon, primele 3 administrări, apoi ½ flacon, următoarele 3 administrări, ¾ flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

- **Interferon beta 1a** cu administrare intramusculară

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă de la vârsta de 12 ani

Doze și mod de administrare:

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringă preumplută poate fi realizată prin inițierea tratamentului cu creșteri ale dozei cu $\frac{1}{4}$ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

Observație: prezintă uneori avantajul unei mai bune compliance datorită frecvenței mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenție în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienții foarte tineri.

- **Interferon beta 1a cu administrare subcutanată**

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.
- Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf),

Doze și mod de administrare:

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, se va administra: sapt 1-2 – 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 – 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; in continuare – 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.
- La pacientii cu varsta intre 2 si 11 ani (sub 12 ani), se recomanda folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrata, pentru aceasta varsta ajungandu-se pana la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 – 8 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 – 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; in continuare – 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

- **Glatiramer acetat**

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat.
- Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10755_24.05.18.pdf)

Doze și mod de administrare (cu aceleași indicații indiferent de medicamentul utilizat, în funcție de preferință și toleranța pacientului):

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

La copiii cu vârsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult ([https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private_articles_12004_pdf_Management-of-Children-with-Multiple_Sclerosis_0.pdf?_ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.16276758507](https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private_articles_12004_pdf_Management-of-Children-with-Multiple_Sclerosis_0.pdf?_ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.16276758507;); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Observații:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.
- Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

- **Peginterferon Beta 1-a**

Indicații la inițierea terapiei:

- Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.
- **Peginterferon beta 1a**, –de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, începând cu vârsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc. **Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrică**

Doze și mod de administrare

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacțiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.
- La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
- La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.
- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de inițiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conține 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme și 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicații și precauții

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienții asociați.

Siguranța și eficiența Peginterferon - beta - 1a la populația cu vârste < 18 ani și > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse

(* adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management in Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 și RCP Peginterferon - beta - 1a)

Cele mai frecvente reacții adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacțiile cutanate la locul injectării și sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralгии și cefalee ce survin la câteva ore după administrare.

Pentru a diminua riscul de apariție a reacțiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

- Instruirea atentă a pacienților cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
- Încălzirea soluției de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
- Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariției eritemului la locul de injectare, se recomandă:

- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
- Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)
- În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrate preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce privește sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

- Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.
- Titrarea dozei la inițierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.
- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.
- TSH - periodic
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

- **Teriflunomidum**

Indicații la inițierea terapiei:

- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;
- se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atenta beneficiu-risc

Doză și mod de administrare:

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf):

- Copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
- Copii și adolescenți cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.
- Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.
- Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observații:

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
- Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv număratoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor și simptomelor (ex. de infecții) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se folosește în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează să rămână gravide):

- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramină în doza de 8 g nu este bine tolerată;
- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
- Se vor verifica concentrațiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, și se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentrație plasmatică mai mică de 0,02 mg/l și momentul unei concepții planificate.

- **Natalizumab**

Indicații la inițierea terapiei:

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.
- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
- copii cu Scleroza Multiplă, ca medicație de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicație (doar atunci când forma de boală este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic și imagistic).

Doze și mod de administrare:

300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

La copii doza este 3-5 mg/kg (maxim 300 mg/ doza) o dată la 4 luni – în perfuzie iv (https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private_articles_12004_pdf_Management-of-Children-with-Multiple-Sclerosis_0.pdf?_ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.1627675850; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Observații:

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;
- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
- Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:
 - o leucoencefalopatie multifocală progresivă;
 - o infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;
 - o insuficiență hepatică;
 - o reacții de hipersensibilitate.

- **Alemtuzumabum**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicații la inițierea terapiei:

Pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice și/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.
2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală și cel puțin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

Doze și mod de administrare:

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după ultima perfuzie.

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)
- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.

Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:

- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienții cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Observații

- Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înainte administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
- La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la

pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă există leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.

- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranță:

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI

Alemtuzumabum în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.
- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

- **Ocrelizumabum**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicații terapeutice la inițierea terapiei

1. Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează* pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii** a căror boală nu este foarte activă.
2. Tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doza recomandată

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Doza inițială

Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie cu doza inițială. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observații:

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.
- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).
- Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienții care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronșic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată și permanentă a perfuziei
- administrarea de tratament simptomatic
- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienții tratați cu Ocrelizumab trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.
- Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

- **Fingolimodum**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Conditionare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

Indicație terapeutică

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

- Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau
- Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

Doza recomandată

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală >40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înainte administrării primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
- efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
- efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
- Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
- efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.
- 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze
- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
- peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;
- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienții copii și adolescenți care, crescând, depășesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg și trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):

- Prolungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;
- Prolunghiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:
 - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
 - când, după intervalul de 6 ore, au loc:
 - frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
 - nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
 - interval QTc \geq 500 msec.

Monitorizarea funcției hepatice și criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

- Monitorizarea hepatică : Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.
- În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

- mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.
- de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.
- În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:
 - Valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Contraindicații

- Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
 - Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
 - Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
 - Neoplazii active cunoscute.
 - Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
 - În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
 - Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
 - Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.
 - Pacienți cu interval inițial QTc \geq 500 msec.
 - Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace;
 - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- **Dimethyl Fumarate**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.
- La pacienții tratați cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei ușoare (număr de limfocite $\geq 0,8 \times 10^9 /l$ și sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariția LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienții cu LMP suspectată sau confirmată.
Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$).
- În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9 /l$) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situația în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

- **Cladribină**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

Doza recomandată

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabilește la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcție de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcție de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

Interval de valori ale greutății	Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămâna de tratament			
kg	Săptămâna 1 de tratament		Săptămâna 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la <50	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate
50 până la <60	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
60 până la <70	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
70 până la <80	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat
80 până la <90	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate
90 până la <100	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
100 până la <110	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii

		cu 1 comprimat		cu 1 comprimat
110 si peste	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

Distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile.

Numar total de comprimate/saptamana	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare și să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeași regulă și numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungește cu două zile.

Criteria pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

- în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
- cel puțin 800 celule/mm³ înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuția dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Cu toate că importanța funcției hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absența datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârșnici

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaște dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Se recomandă prudență dacă cladribina se utilizează la pacienți vârstnici, luându-se în considerare frecvența potențial mai mare a funcției hepatice sau renale reduse, bolile concomitente și alte tratamente medicamentoase.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului
- Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
- Inițierea tratamentului cu cladribină la pacienții cu imunitate deprimată, incluzând pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
- Tumoare malignă activă
- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <60 ml/min)
- Sarcină și alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului în anii 1 și 2 și cel puțin 6 luni după ultima doză).

- **Siponimod**

Indicație terapeutică

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) – cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creștere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurențelor-, cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 și implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreținere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3 (homozigoti pentru genotipul CYP2C9*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de inițiere, cât și în perioada de întreținere.

Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie inițiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 și 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3.

Schema de inițiere a tratamentului cu siponimod

Pachet/kit de titrare Ziua

Doză siponimod

Număr de comprimate

Ziua 1	0,25 mg	de 0,25 mg 1 comprimat
Ziua 2	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 3	0,5 mg	2 comprimate
Ziua 4	0,75 mg	3 comprimate
Ziua 5	1,25 mg	5 comprimate

Tratamentul de întreținere

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 1 mg pe zi la pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 2 mg pe zi la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*2*2).

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de inițiere a tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreținere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Grupe speciale de pacienți

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcția hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienților cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienți cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă NYHA clasa I și II).

Pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de inițierea terapiei și de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruește pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de inițierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod, ca măsură de precauție pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace:

- bradicardia sinusală (frecvență cardiacă <55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

La acești pacienți, se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (EKG) înainte de administrarea dozei și la sfârșitul perioadei de observație. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare QTc ≥ 500 msec, trebuie început un tratament adecvat și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcția hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienți selectați), cardiologică (pacienți selectați). Se vor monitoriza atent toți pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) și alte infecții oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$ trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat $< 0,2 \times 10^9/l$ la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de $0,6 \times 10^9/l$, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare: Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauție din cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depășesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienți
- Sindrom imunodeficiar.
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Neoplazii active.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
- Pacienți care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
- Pacienți cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceștia nu au stimulator cardiac.

- Pacienți homozigoți pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

Oprirea tratamentului

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activității intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod și trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienților cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar și, prin urmare, trebuie procedat cu precauție timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Vaccinarea:

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficiente.

Anexa Nr. 1

Alemtuzumab - criteriile de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab		Calendar		
		Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate:	<ul style="list-style-type: none"> Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC. Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului. 	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale. Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab 		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate			X

	timp de două săptămâni înainte			
--	--------------------------------	--	--	--

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		
	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice .	X	X	X		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi , începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	

Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X	
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.	X	
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.	X	

Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab		
	Lunar	Trimestria I
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcției tiroidiene:		x

DCI ENZALUTAMIDUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 196 cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicații

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (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:

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
 - a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
- după chimioterapie (indicația nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală
- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr. 1 a enzalutamidei).
 - b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

2. Criterii de excludere:

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

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

Posologie

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.
- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă
- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Modificare doză datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

IV. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfulilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

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

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Contracepția la bărbați și femei

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA;
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);

- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA;

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

VIII. Prescriptori:

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM

I. Indicația terapeutică:

1. Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică
2. Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

Indicația 1:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic – cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatica**, conform definițiilor de mai jos:
 - **cancerul de prostată rezistent la castrare, non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020) printr-un *nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru)* asociat cu *progresia biochimică, adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA > 2 ng / ml**.
 - **riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță** a fost apreciat în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN) prin *timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni*; se consideră ca pacienții care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

* Criteriul „o valoare PSA >2ng/ml”, din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

Indicația 2:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- cel puțin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)
- minim 1 an de la terminarea tratamentului local cu viză curativă (prostatectomie radicală, radioterapie) sau al ADT adjuvante, după caz.

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- pacienți care întrețin relații sexuale cu parteneri aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galterterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologica (ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)*;
- hipertensiune arterială necontrolată*.
- antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispozează la apariția acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*;

Doar pentru indicația 1:

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

Doar pentru indicația 2:

- ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;
- metastaze ganglionare și/sau viscerale în absența metastazelor osoase.

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

III. Tratament:

Posologie

Forma farmaceutică – comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare – cutie cu 120cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
- La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.
- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă
- Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1 , apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

IV. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu Xtandi, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfurilor.

Categorii speciale de pacienți

- **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- **Copii și adolescenți:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.
- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

Atenționări speciale – riscul pentru apariția convulsiilor

- Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. *Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii.* Nu există experiență clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienții care au prezentat convulsii.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului*:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie – la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologica (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanți pentru convulsii*)

Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*:

- hemoleucograma și analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);

- PSA;
- evaluare imagistică periodică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; IRM).

** medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte.*

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicația 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicația 2).
 - PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.
- decizia medicului sau a pacientului.
- toxicitate semnificativă - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

DCI ABIRATERONUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala în stadiu metastatic – confirmat imagistic
- Pentru indicația nr. 1 de mai sus - pacienți recent diagnosticați, cu risc ridicat, definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc:
 - scor Gleason ≥ 8
 - prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
 - prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cusau fără creștere a PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);

- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
 - b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară
- administrare concomitentă a Ra-223

IV. Posologie – forma farmaceutică – comprimate de 250mg (se utilizează pentru indicațiile 2 și 3, în cadrul contractului cost volum) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicațiile 1, 2 și 3).

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (**2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 1; 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 2, respectiv 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 3**). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroidelor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroidi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă- dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)

- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

DCI: FULVESTRANTUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 120, cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM

I. Indicația terapeutică

Fulvestrantum este indicat în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:

- fără tratament anterior cu terapie endocrină (linia 1), sau
- în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluție sub tratament antiestrogenic (linia a 2-a sau ulterioară).

II. Criterii de includere în tratament

- vârstă ≥ 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansată loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenți (ER+)
- status post-menopauzal
- boala avansată loco-regional sau metastazată, fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau
- dovada progresiei bolii, în oricare dintre situațiile următoare:
 - în timpul sau după hormonoterapia adjuvantă, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanță SAU
 - în timpul sau după hormonoterapia cu intenție paliativă pentru boala avansată loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

- pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- pe perioada sarcinii și alăptării;
- insuficiență hepatică severă.

IV. Doză și mod de administrare

Denumire comercială și formă de prezentare

FULVESTRANTUM (Faslodex) - seringi preumplute ce conțin 250 mg Fulvestrantum în 5 ml soluție; Excipienți: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin.

Doza recomandată la femei adulte (inclusiv vârstnice):

Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza inițială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât să existe beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

Mod de administrare (tehnica):

Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injectare intramusculară lentă (1 - 2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală). Trebuie acordată atenție în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso-gluteală datorită vecinătății traectului nervului sciatic.

Durata tratamentului

Tratamentul cu fulvestrant trebuie să continue atâta timp cât pacientul prezintă beneficiu clinic sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabilă).

Atenționări speciale:

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la paciențele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului paciențelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.
- Trebuie acordată atenție în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătății traectului nervului sciatic - risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociată cu locul de administrare.
- Riscul de apariție a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luată în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris paciențelor aflate în grupa de risc pentru VTE.
- Risc potențial pentru apariția osteoporozei

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen clinic complet
- Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totală, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalină, LDH, albumina serică - periodic
- Examene imagistice - radiografie pulmonară, ecografie abdominală, ex CT/RMN, elastografie glande mamare și regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasă - periodic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Fulvestrantum:

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic și cât va tolera tratamentul.

- **Progresie clinică sau imagistică**, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:
 - Apariția leziunilor noi
 - Progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente
- **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii - deteriorare simptomatică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
 - **Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente):** greața, creșterea valorii AST, ALT, ALP astenie, bufeuri, reacții la locul injectării, reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate tranzitorii, artralgi și dureri musculoscheletale

- **Reacții adverse frecvente (între 1% și < 10% incidență):** infecții ale tractului urinar, anorexie, cefalee, thromboembolism venos (VTE), vărsături, diaree, creșteri ale bilirubinei, durere de spate, reducerea numărului plachetelor sanguine, hemoragii vaginale, neuropatie periferică, sciatică
 - **Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență):** reacții anafilactice insuficiență hepatică, hepatita, creșterea nivelului gama-GT, hemoragie la locul injectării hematom la locul injectării nevralgie
- **Decizia medicului**
 - **Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul**

Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 312 cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B

I. Indicație

Ropeginterferon alfa-2b este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți.

II. Criterii de includere

Pacienți adulți cu policitemia vera fără splenomegalie simptomatică nou diagnosticată sau tratați anterior indiferent de tratament.

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Boală tiroidiană pre-existentă, necontrolată prin tratament convențional
3. Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicid
4. Boală cardiovasculară pre-existentă severă (adică hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA ≥ 2), aritmie cardiacă severă, stenoză arterială coronariană semnificativă, angină pectorală instabilă) sau accident vascular cerebral ori infarct miocardic recent
5. Boală autoimună, în prezent sau în antecedente
6. Pacienți cu imunosupresie cărora li s-a efectuat transplant
7. Administrare concomitentă cu telbivudină
8. Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C)
9. Boală renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/min)

IV. Tratament

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a bolii.

Doze

Faza de stabilire treptată a dozei

Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză inițială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienții care urmează și un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza celui alt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obține stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit $< 45\%$, trombocite $< 400 \times 10^9/l$ și leucocite $< 10 \times 10^9/l$). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a normaliza hipervâscozitatea sanguină.

Faza de întreținere

Doza la care s-a obținut stabilizarea parametrilor hematologici trebuie să fie menținută, intervalul dintre administrări fiind de două săptămâni, timp de cel puțin 1,5 ani. După aceea, doza poate fi ajustată și/sau intervalul de administrare poate fi prelungit până la patru săptămâni, după cum este adecvat pentru pacient.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului, doza administrată trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar până când reacțiile adverse se atenuează; în plus, reluarea tratamentului trebuie să se facă la o doză mai mică decât doza care a cauzat reacțiile adverse.

Dacă se observă o creștere a parametrilor hematologici (hematocrit, trombocite, leucocite), doza și/sau intervalul dintre administrarea dozelor trebuie ajustate în mod individual.

V. Monitorizarea tratamentului

Faza de stabilire treptată a dozei

Schema terapeutică recomandată pentru faza de stabilire treptată a dozelor de ropeginterferon alfa-2b presupune un timp prelungit de atingere a dozei individuale optime, comparativ cu terapia cu hidroxycarbamida. Într-un studiu clinic pentru indicația policitemia vera, sfârșitul duratei medii de stabilire treptată individuală pentru doza de ropeginterferon alfa-2b a fost atins după aproximativ 3,7 luni, iar pentru hidroxycarbamidă după aproximativ 2,6 luni de tratament.

În faza de stabilire treptată a dozelor, s-ar putea ca eficacitatea reducerii riscului cardiovascular și tromboembolic pe care îl impune afecțiunea subiacentă să nu poată fi pe deplin stabilită. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, în special în cursul fazei de stabilire treptată a dozelor; trebuie determinat cu regularitate numărul de celule sanguine, inclusiv determinarea hematocritului, numărului de leucocite și trombocite, și după ce doza optimă individuală a fost stabilită. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a corecta hipervâscozitatea sângelui.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- intoleranța la tratament
- reacții adverse care necesită întreruperea tratamentului

VII. Prescriptori

1. Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz).
2. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 337 cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG

I. Indicația terapeutică

Tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Pacienti cu carcinom urotelial al vezicii urinare confirmat histopatologic, după rezecția trans-uretrala a unei formațiuni tumorale vezicale in stadii incipiente
- Stadii incipiente de boala – confirmat histopatologic m- pTa, pTis, pT1

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Prezența sindromului infecțios urinar
- Hematurie macroscopică prezentă.
- Infecție activă BK (tuberculoza activă, diagnosticată)

III. Tratament

Forma prezentare: pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

Doza și mod de administrare:

O doză de VACCIN BCG, corespunzătoare unei doze utilizate pentru 1 infuzie (instilație) endovezicală, corespunde conținutului unei fiole sau unui flacon (100 mg) reconstituit în 1 ml soluție izotonică de clorură de sodiu.

Administrarea în vezică trebuie efectuată nu mai devreme de 14 zile după prelevarea unui eșantion pentru biopsie din tumora sau membrana mucoasă a vezicii urinare sau după rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare (RUT).

Durata tratamentului:

Procedura trebuie efectuată o dată pe săptămână, timp de șase săptămâni consecutive și urmată de un tratament de întreținere recomandat la fiecare 3 luni, o dată pe săptămână timp de trei săptămâni consecutive. În cazul reapariției tumorii respective, tratamentul de 6 săptămâni trebuie repetat.

IV. Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienți cu tuberculoză activă sau tratament cu tuberculostatice

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Administrarea intravezicală a produsului nu trebuie efectuată la pacienți:

- cu tulburări ale sistemului imunitar înnascute sau dobândite
- tratați cu imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi, citostatice sau radioterapie)
- în timpul sarcinii, alăptării sau în caz de suspiciune de sarcină
- în caz de infecție a tractului urinar, până la obținerea rezultatelor negative ale unei uroculturi
- în caz de sângerări vezicale semnificative
- în cazul pacienților cu
- mai devreme de 2-3 săptămâni după RUT
- pacienți cu perforații de vezică urinară
- în asociere cu tratament concomitent cu citostatice și tratament cu steroizi administrați sistemic.

Corticoterapia topică nu reprezintă o contraindicație

În timpul tratamentului cu BCG, administrarea de antibiotice cu posibil efect bactericid asupra bacililor, derivaților acidului acetilsalicilic (aspirina) și unele medicamente antitrombotice trebuie limitată.

Se recomandă abținerea sexuală timp de 48 de ore după administrarea produsului și utilizarea prezervativelor timp de cel puțin 1 săptămână după administrare.

Produsul nu poate fi utilizat intravenos, subcutanat sau intramuscular.

După administrare, trebuie crescută cantitatea de lichide consumată în decurs de 24 de ore de la prima urinare.

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

Înainte de începerea tratamentului, testul intradermic al tuberculinei (testul de sensibilitate la tuberculină, testul PPD) trebuie administrat pacientului, pentru a evalua gradul de reactivitate imuna a pacientului. Când reacția cutanată este severă sau când diametrul acesteia depășește 1 cm (reacția care depășește 6 mm în diametru este considerată pozitivă), trebuie să se renunțe la imunoterapia planificată. După finalizarea unui tratament de 6 săptămâni, testul intradermic al tuberculinei trebuie repetat, pentru a evalua impactul tratamentului asupra reactivității imune generale a pacientului. La unii pacienți, această reactivitate crește considerabil.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.”

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asocieră cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asocieră cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapie;
- b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapie.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia întâi
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. Cancer mamar

I. Indicații:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.
- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)

- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- scheme terapeutice conținând taxani și/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie:

- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

C. Cancer bronho-pulmonar

I. Indicații

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grevă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

D. Cancer renal

I. Indicații

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 10 mg/kg, o dată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grevă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

E. Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicații

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

- Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și paclitaxel ca tratament de **primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate
- Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și gemcitabină sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, la **prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial**, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibil la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.
- Bevacizumab**, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în **neoplasmul ovarian epitelial**, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicații se codifică la prescriere, indiferent de indicație, prin codul 130 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

- Pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
- Status de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definițiilor expuse mai sus
- Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

- Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- Sarcină/alăptare
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Alte afecțiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

- a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
- b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
- c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1 - 5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare:

- a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creșterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicația de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, greșă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

I. Indicații

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

II. Criterii de includere

- Bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină** este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu **carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat**.
- Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
- Status de performanță ECOG 0 - 2
- Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat
- Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- Sarcină/alăptare
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

- Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină:
- Doza recomandată de bevacizumab este de **15 mg/kgc**, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.
- Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare

- a. monitorizarea clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- perforație gastro-intestinală
- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grevă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI SIROLIMUS

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS

I. Indicații

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin.

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin
 - examen CTSau
 - Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezența celulelor epitelioide)Sau
 - Valori serice ale VEGF-D (factor de creștere a endoteliului vascular D) ≥ 0.8 ng/ml
- Vârsta peste 18 ani
- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) $\leq 70\%$ față de valoarea normală (post-bronhodilatator)

III. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină

Atenționări speciale:

- Valori anormale ale testelor hematologice și hepatice
- Funcție renală anormală
- Infecții intercurrente la momentul inițierii terapiei
- Chilotorax
- Transplant pulmonar în antecedente
- Probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază
- Probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei/galactozei
- Pacienții cu hiperlipidemie deja instalată.

In situatiile enumerate este necesara o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniția o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus

IV. Tratament

1. Doza inițială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecință zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără.

Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

2. Precautii de administrare

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sirolimus la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experiența existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii și adolescenți.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal și în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedicamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subțire. De aceea, absorbția și eliminarea ulterioară ar putea fi influențată de substanțe care afectează aceste proteine.

Inhibitorii de CYP3A4 scad metabolizarea Sirolimus și cresc nivelurile acestuia, și includ anumite **antifungice** (de exemplu **ketoconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol**), anumite medicamente din clasa **blocante ale canalelor de calciu (diltiazem, verapamil, nicardipină)**, anumite **antibiotice** (de exemplu **troleandomicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină**), anumiți **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir**), **antagoniști ai receptorilor dopaminei (bromcriptină), cimetidină și danazol**.

Inductorii de CYP3A4 cresc metabolizarea Sirolimus și reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii **CYP3A4** includ anumite **antibiotice (rifampicina, rifabutina)**, **sunătoarea (Hypericum perforatum)**, **anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină**.

Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor minime de sirolimus.

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilității apariției de reacții adverse la sugari alăptați la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au aratat ca in urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreția de radioactivitate în laptele.

Fertilitatea

La unii pacienți cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.

Au fost raportate chisturi ovariene și tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene și tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimus.

Este necesara precautie in cazul in care pacientul primeste oricare din următoarele medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecțiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.
- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul și diltiazemul
- medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina – medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson și în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecția cu HIV și hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir)
- Sunătoarea (*Hypericum perforatum*).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

V. Monitorizarea tratamentului

Concentrațiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienților ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentrațiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreținere de Sirolimus este ajustată, pacienții trebuie să continue cu noua doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienții cu funcție hepatică afectată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreținere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece acești pacienți prezintă un timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentrații stabile.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la >10% dintre pacienți) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecția de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipația, greața, cefaleea, scaderea în greutate, creșterea creatininemiei și creșterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creștere a nivelurilor colesterolului și trigliceridelor.

VI. Întreruperea tratamentului

- Funcție pulmonară alterată
- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic și/ sau clinic)
- Efecte adverse severe
- Toxicități inacceptabile

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată. Date dintr-un studiu prospectiv național desfășurat în Marea Britanie arată o durată medie a tratamentului de 35,8 luni.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea pneumologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul pneumolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 294 cod (L04AA25-HPN): DCI ECULIZUMABUM

Introducere

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice.

HPN este cauzată 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, și au rol în legarea complementului.

Prima descriere în bolii datează din anul 1882 și a fost redescoperită de Marchiafava în anul 1911.

HPN poate să se declanșeze la orice vârstă, dar de obicei debutează în special la adulții tineri, în jurul vârstei de 30 de ani. Diagnosticul este de obicei întârziat cel puțin 1 an, chiar 10 ani în unele cazuri, datorită polimorfismului bolii. Prevalența acesteia este de aproximativ 1 / 500.000.

Aproximativ 35% dintre pacienții cu HPN decedează în primii 5 ani de la diagnostic.

Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin **hemoglobinurie** care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care creează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Pentru toate aceste manifestări și complicații, pacienții cu HPN pot necesita intervenții chirurgicale frecvente, repetate, ceea ce le scade și mai mult calitatea vieții.

În funcție de localizare, tromboza (care afectează peste 40% dintre pacienți) se poate prezenta prin durere abdominală, ischemie intestinală, hepatomegalie, ascită și cefalee. Pacienții pot prezenta epistaxis sau sângerări gingivale.

HPN este o boală cronică cu crize hemolitice care pot fi induse de anumiți factori, cum ar fi vaccinarea, intervenții chirurgicale, anumite antibiotice și infecții. Aplazia medulară poate apărea în cca 20% din cazuri de HPN.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin **imunofenotipare prin citometrie în flux** (flow-citometrie) a prezenței clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidentierea deficitului pe cel puțin două linii hematopoietice dintre următoarele: eritrocitară, granulocitară și monocitară. Analiza moleculară nu este utilizată deoarece mutațiile responsabile de boala nu sunt nici omogene nici repetitive. Diagnosticul diferențial include toate celelalte forme de anemie (în special anemie hemolitică autoimună), tromboze ale arterei mezenterice, obstrucția de venă portă și tromboza de vena renala.

Eculizumab

Eculizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Eculizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

I. Indicația terapeutică (potrivit recomandărilor din raportul HTA)

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și aprobat pentru pacienții cu istoric de transfuzii.

Nu se indica tratamentul cu eculizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament in hemoglobinuria paroxistica nocturna

1. Criterii de includere

Pacienți cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin (toate cele trei criterii):

- Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH $> 1,5$ x nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei și a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):
 - Anemie semnificativă cu dependență/istoric de transfuzii
 - Tromboză venoasă sau arterială
 - Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
 - Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
 - Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee
- Prezența clonei majore leucocitare HPN $\geq 10\%$ identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile

hematopoietică eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).

- Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicații :

- Infirmitatea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ și/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)
- Hipersensibilitate la Eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Refuzul vaccinării împotriva *Neisseria meningitidis*
- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
 - cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*.
 - nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare

III. Tratament

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
 - Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional
- La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Mod de administrare. Doze.

Eculizumab trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Doze.

Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durata de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de atac: 600 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;

- Perioada de întreținere: 900 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Eculizumab administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute \pm 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile

Pacienții trebuie monitorizați timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrării Eculizumab, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două ore la adulți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Eculizumab poate fi administrat la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauții speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice – deși experiența privind utilizarea Eculizumab la acest grup de pacienți este încă limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Eculizumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

Atenționări

Nu se așteaptă ca Eculizumab să afecteze componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN.

Infecție meningococică

Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea Eculizumab crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup.

Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumab, cu excepția cazului în care întârzierea tratamentului cu Eculizumab depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică.

Pacienților care inițiază tratamentul cu Eculizumab la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare.

În anumite situații, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Se recomandă vaccinurile contra serogrupurilor A, C, Y, W 135 și B, acolo unde acestea sunt disponibile, pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați în conformitate cu ghidurile medicale curente privind vaccinările.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), MAT (SHUa), exacerbarea MG (MGg refractară) sau recidiva (TSNMO). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu Eculizumab. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu Eculizumab. Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre avantajele și riscurile tratamentului cu Eculizumab și trebuie să asigure pacienților o broșură de informare și un card pentru siguranța pacienților.

Alte infecții sistemice

Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu Eculizumab trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Se recomandă informarea pacienților prin prospectul medicamentului, pentru a crește gradul de conștientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

Sarcina

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de tratament cu eculizumab.

Dacă tratamentul cu Eculizumab este considerat necesar în timpul sarcinii, după analiza individuală a raportului beneficiu/risc efectuată de medicul curant, se recomandă monitorizare atentă maternă și fetală.

Alăptarea

Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza limitărilor datelor disponibile, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării și sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de eculizumab la mamă și cu orice reacții adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de eculizumab sau de afecțiunea de fond a mamei.

Fertilitatea

Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu eculizumab cu privire la fertilitate

V. Monitorizarea tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului cu Eculizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Eculizumab.

Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH).

De asemenea, pacienții cu HPN tratați cu Eculizumab trebuie monitorizați pentru depistarea hemolizei intravasculare prin măsurarea valorilor LDH și poate fi necesară modificarea dozei în timpul schemei recomandate de dozaj, de 14 +/- 2 zile, în timpul fazei de întreținere (până la fiecare 12 zile).

VI. Indicații de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atentionari legate de intreruperea tratamentului:

- Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Eculizumab, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absența diluției datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de <5 g/dl sau o scădere de >4 g/dl în interval de o săptămână sau mai

scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creștere de 50% a creatininemiei; sau tromboză.

- Pacienții care întrerup tratamentul cu Eculizumab trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.
- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Eculizumab, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă >50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Eculizumab. În studiile clinice HPN, 16 pacienți au întrerupt regimul de tratament cu Eculizumab. Nu au fost depistate semne de hemoliză gravă.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie.

Anexa nr 1

CONSIMITAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Documentul oferă informații despre Eculizumab, cum va fi administrat și informații importante de siguranță pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imunitar al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul este o substanță care în sânge poate lega ținte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricați pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicația provine dintr-o singură clonă de anticorp și toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliză nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații 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. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidențiată prin

producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și 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 și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Eculizumab este un anticorp care leagă una din părțile sistemului complementului și o face inactivă. Asadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici și formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia și distrugerea de organe în cadrul acestei afecțiuni. Cum HPN este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranță referitoare la Eculizumab?

INFORMAȚII DE SIGURANȚA IMPORTANTE

Cum Eculizumab blochează o parte a sistemului imunitar, crește riscul infecției cu un tip de bacterie, numită *Neisseria meningitidis*. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamație puternică a creierului sau infecție severă a sângelui.

Aceste infecții necesită îngrijire de specialitate urgentă, deoarece pot fi rapid fatale sau amenințătoare de viață sau pot fi urmate de dizabilități majore.

Este important să înțelegeți măsurile de precauție care trebuie luate pentru a reduce riscul acestor infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunteți îngrijorati că ați putea avea această infecție (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Eculizumab trebuie să fiți vaccinați împotriva infecției meningococice sau să fiți pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*, până când vaccinul va avea timp să își facă efectul.

Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grijă să primiți acest vaccin cu cel puțin 2 săptămâni înainte primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veți primi un antibiotic pentru cel puțin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecției pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui să vă alerteze în timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a deveni infectat, dar nu elimină riscul complet.

Vă trebuie să fiți conștienți de semnele și simptomele infecției și să informați imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveți una din următoarele simptome:

- Dureri de cap cu greață și vărsături
- Dureri de cap cu gât sau ceafa întepenită
- Febră
- Eruptie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti stadiul medical si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- Continuarea si intreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu *Neisseria meningitidis*.

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- **Cardul de siguranta al pacientului:** este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Eculizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentant al sistemului medical.
- **Brosura de informare a pacientului cu HPN**
- Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in **Registrul HPN**

Cum se administreaza Eculizumab ?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasa, sub forma de perfuzie intravenoasa care dureaza intre 25 si 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Vetii observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Faza initiala:

In fiecare saptamana din primele patru saptamani, medicul va administra o perfuzie intravenoasa cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie contine o doza de 600mg (2 flacoane a 30ml) si va dura 25-45 minute (pana la 90 min).

Faza de mentinere:

In saptamana a cincea, medicul va administra o perfuzie intravenoasa de Eculizumab diluat, 900mg (3 flacoane de 30ml) pe parcursul a 25-45 minute (pana la 90 min).

Dupa a cincea saptamana, medicul d-voastra va administra 900mg (3 flacoane a 30 ml), la fiecare 2 saptamani, ca tratament de lunga durata. Terapia poate fi individualizata si intervalul intre administrari poate creste.

Cat timp trebuie sa iau Eculizumab?

Deoarece HPN este o **boala cronica** Eculizumab este prevazut ca un **tratament de durata**.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Eculizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Eculizumab

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie intrerupeti tratamentul cu Eculizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Eculizumab, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Aceastea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestere a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Eculizumab?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Eculizumabul actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistematica

Reactii alergice

Eculizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Eculizumab, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Eculizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Eculizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului

Alaptarea

Datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman, însă nu poate fi exclusă posibilitatea ca Eculizumab să treacă in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de Eculizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

Eculizumab este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si scaderea numarului de celule

albe din sange (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul

....., in calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia, in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Eculizumabum) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Eculizumab.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient Data

Semnătură pacient

Nume și prenume medic Data

Semnătură medic

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. . 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM

Introducere

Sindroamele de *microangiopatie trombotică (MAT)* reunesc un spectru larg de afecțiuni cu manifestări clinice și histologice comune . Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activității căii alterne a cascadei complementului, este o afecțiune genetică rară, cronică, caracterizată prin injurie endotelială severă și tromboză microvasculară, la nivel capilar și arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și injurie de organ. Deși afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).

În aproximativ 60-70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutații ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine. Identificarea anomaliilor genetice subiacente are importanță diagnostică și prognostică (permițând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului și riscul de recădere post-transplant renal)(**Tabel 1**).

Tabel 1. Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului

Proteina afectată	Frecvența (%)	Rata de remisiune cu plasmafereză (%)	Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 și 10 ani (%)	Riscul de recădere posttransplant renal (%)
Factor H	20-30	60	70-80	80-90
Proteina CFHR 1/3	6	70-80	30-40	20
MCP	10-15	Fără indicație de plasmafereză	<20	15-20
Factor I	4-10	30-40	60-70	70-80
Factor B	1-2	30	70	1 caz raportat
C3	5-10	40-50	6	40-50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009

Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul pacienților cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60-70% dintre pacienții cu mutația genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceștia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienții cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46, o

proteină atașată suprafețelor celulare) obțin o remisiune clinică fără plasmafereză și prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală. În plus, mortalitatea acestor pacienților cu SHUa este de aproximativ 2-4% în rândul populației adulte și de 8-14% în rândul populației pediatrice.

Deși în ultimele trei decenii, terapia cu plasmă (plasmafereza sau administrarea de plasmă proaspătă congelată-PPI) a reprezentat prima linie de tratament în această afecțiune, variabilitatea răspunsului la tratament, prognosticul sever al acestor pacienți și rata mare de complicații au impus identificarea unor ținte terapeutice specifice. În anul 2011, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat Eculizumab pentru tratamentul SHUa mediat de defecte ale activității cascadei complementului.

Eculizumab- Molecula

Eculizumab-ul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Eculizumab este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

La pacienții cu SHUa, activitatea farmacodinamică a eculizumab-ului se corelează direct proporțional cu nivelul seric al acestuia, iar blocarea completă a activității cascadei complementului se produce la niveluri serice cuprinse între 50-100 μg/mL. Pentru un pacient de 70 kg, eculizumab-ul are un clearance de 14.6 mL/h, ce corespunde unui timp de înjumătățire de aproximativ 12 zile. La pacienți care efectuează plasmafereză, clearance-ul medicamentului crește la 3660 mL/h și timp de înjumătățire scade la 1.26 ore. Eculizumab este metabolizat de către enzimele lizozomale din celulele sistemului reticuloendotelial.

I. Indicația terapeutică

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu:

- Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament

1. Criterii de includere

Pacienți cu microangiopatie trombotică mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

- Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
- Trombocitopenie
- Afectare de organ
 - Rinichi: injurie renală acută, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
 - Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară.
- Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)
 - Dozarea activității proteazei ADAMTS13

- Excluderea cauzelor infecțioase (sindrom hemolitic uremic secundar infecției cu Escherichia coli (E.coli) entero-patogen (SHU-STECS))
- Excluderea cauzelor medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor, sepsis.
- Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**). **Începerea tratamentului cu Eculizumab nu trebuie să fie condiționată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**
 - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
 - Teste funcționale (CH50 și AP50)
 - Cuantificarea produșilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
 - Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
 - Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutații vor fi identificate la 60-70% dintre pacienți).

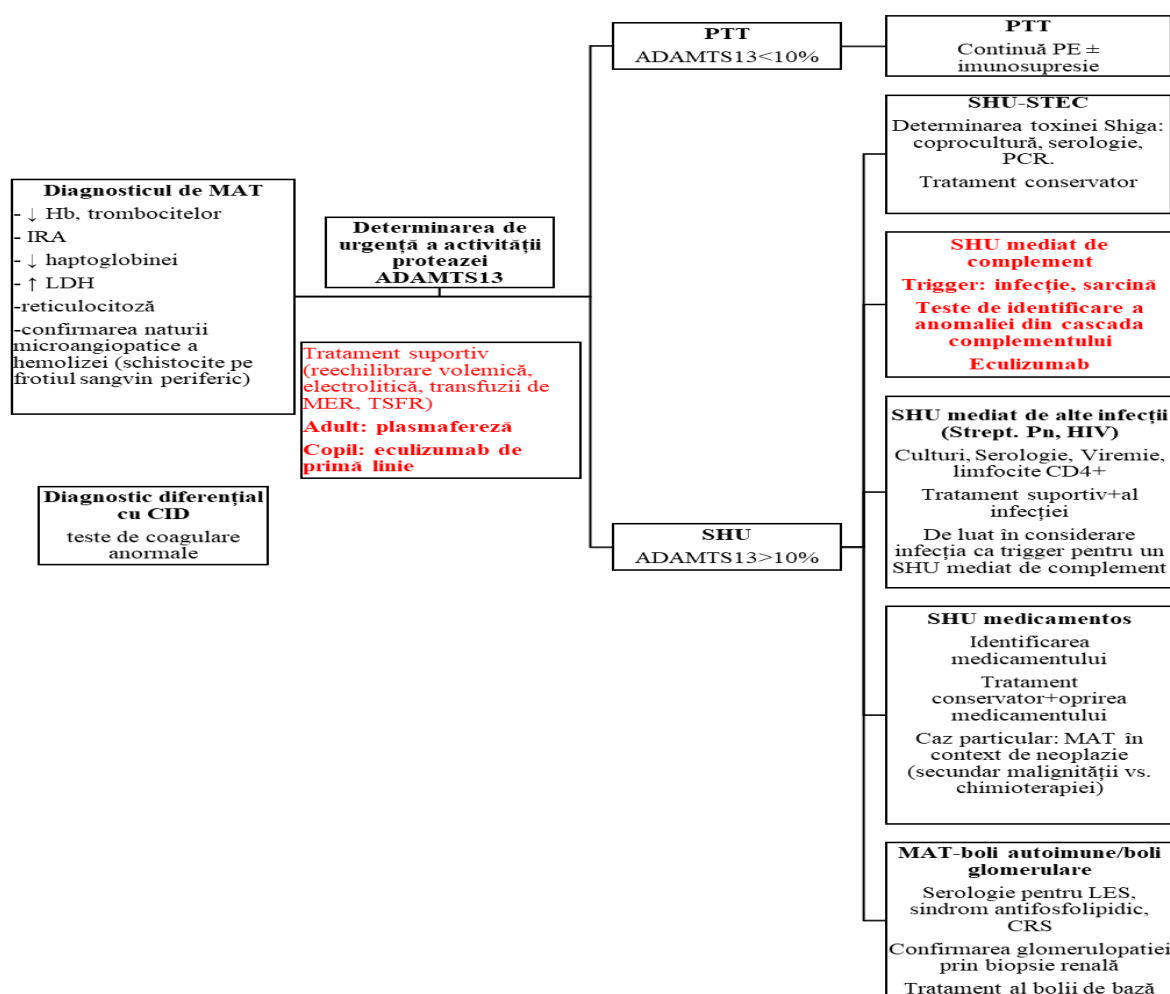


Figura 1. Algoritm de diagnostic și management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică. Algoritm adaptat după Brocklebank et al și Goodship et al. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică

trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxinE.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (<24-48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu eculizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului

Tipul de investigație	
Teste funcționale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H
Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 și C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H și anti-factor I
Teste genetice	Mutații ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerolkinaza ^ε

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int. 2016
 Abrevieri: MCP, membrane cofactorprotein; sMAC, complexul de atac al membranei solubil, CFHR, complement factor H related proteins.

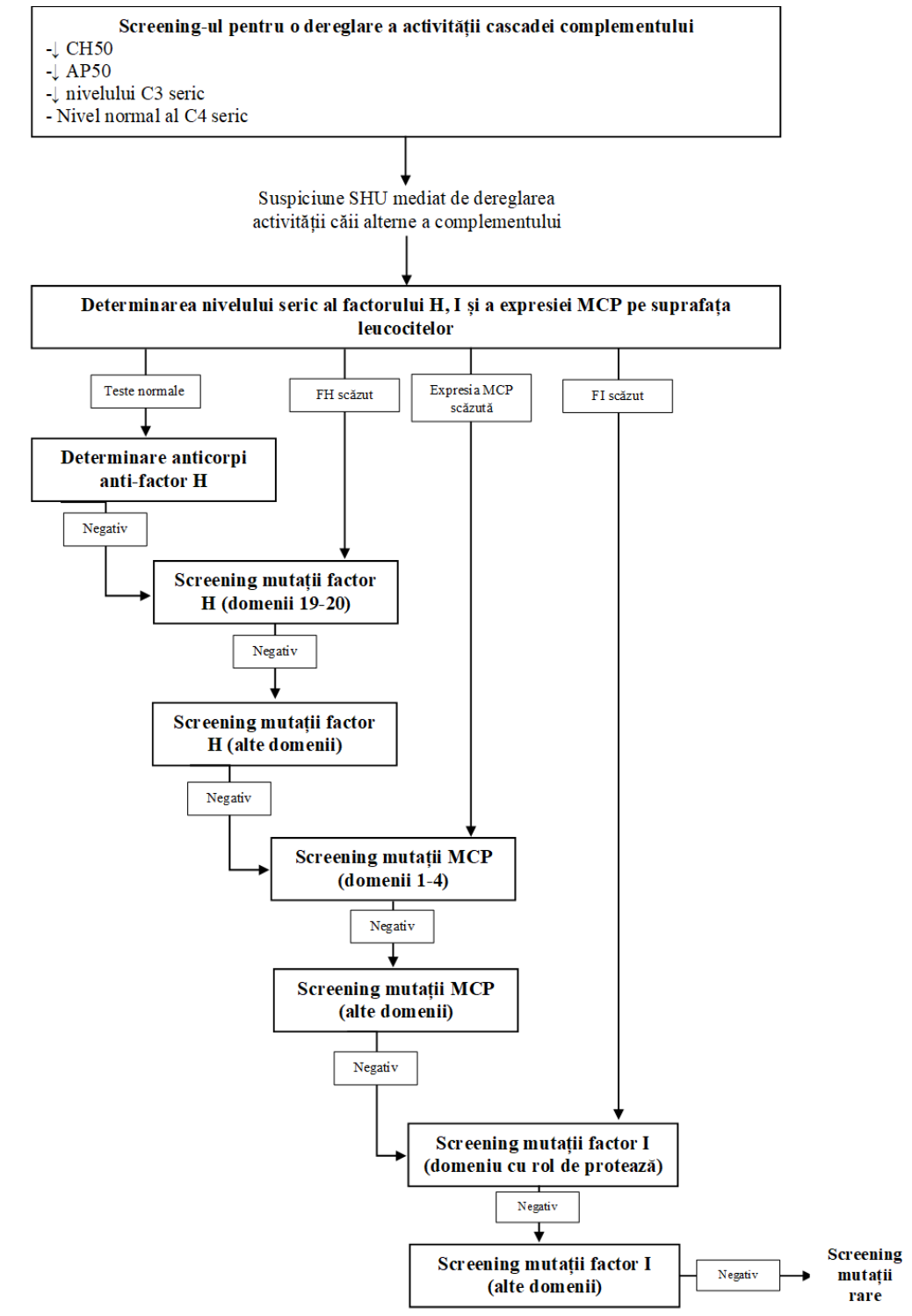


Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvențial în funcție de frecvența mutațiilor genetice optimizează raportul cost-eficiență în ceea ce privește diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. *Abrevieri: CH50,*

complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului; SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI, factor I; MCP, membrane cofactorprotein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner&Rector's The Kidney.

2. Criterii de excludere/contraindicații :

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotică secundară (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)
- Hipersensibilitate la eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
 - cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.
 - nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

III. Tratament

Tratamentul suport este esențial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de suplere a funcției renale, evitarea administrării de masă trombocitară). După confirmarea MAT, investigațiile ulterioare trebuie orientate pentru identificare etiologiei subiacente. În faza acută, urgența o constituie confirmarea/infirmitatea unei PTT, astfel încât dozarea activității proteazei ADAMTS13 trebuie efectuată înainte de începerea plasmaferezei. La pacientul adult, până la obținerea tuturor investigațiilor, trebuie considerat diagnosticul de PTT și inițiată plasmafereza în primele 24 de ore de la diagnostic datorită mortalității ridicate în absența tratamentului. La copii, PTT este rară, iar tratamentul de primă intenție este eculizumab-ul.

La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului sau al aparținătorilor legali/parintelui (anexa nr 1) este obligatoriu.

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcției renale și ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesității terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicațiilor infecțioase

Mod de administrare. Doze

Regim standard

Adulți (>18 ani)

- Regim de inducție: 900 mg/săptămână, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.

- Regim de menținere: 1200 mg/săptămână în săptămână 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14 ±2 zile).
- Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25-45 min.
- Durată: pe toată durata vieții sau dacă există criteriile clinice de oprire a tratamentului.

Copii (<18 ani)

- Pacienții cu o greutate de peste 40 kg vor primi un regim identic cu cel al adulților
- Pacienții cu o greutate de sub 40 kg vor primi un regim ajustat în funcție de greutatea corporală

Tabel 3. Ajustare dozelor de eculizumab în funcție de greutatea corporală la pacienții pediatrici

Greutate corporală (kg)	Regim de inducție	Regim de menținere
30-39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20-29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10-29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5-9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Pacienții care primesc terapii cu plasma (plasmafereza sau tranfuzie cu plasma) necesită suplimentarea dozei cu Eculizumab

Regimuri alternative

Deși nu există studii care să adreseze problema duratei tratamentului cu eculizumab, este recomandat ca administrarea acestuia să fie făcută pe toată durata vieții, datorită riscului de recădere odată cu oprirea tratamentului. Cu toate acestea, există puține dovezi care să susțină utilitatea menținerii tratamentului pe tot parcursul vieții pentru toți pacienții, în timp ce riscul infecțios este semnificativ (în special în cazul infecțiilor cu germeni încapsulați, ex: *Neisseria meningitidis*). În plus, există date de farmacocinetică și farmacodinamică care arată că, în majoritatea cazurilor, dozele de inducție și întreținere folosite în cadrul regimului standard determină niveluri serice ale eculizumab-ului de peste 100 μg/mL (nivelul țintă pentru blocarea completă a activității complementului fiind de 50-100 μg/mL).

Studii care au urmărit evoluția pacienților cu SHUa după oprirea eculizumab-ului au identificat o rată de recădere de aproximativ 30%, recăderile fiind mai frecvent întâlnite la pacienții care prezentau mutații patogene (Factor H, MCP), iar reintroducerea rapidă a tratamentului cu eculizumab (<48 ore) a determinat remiterea completă a MAT, fără a determina sechele pe termen lung. Aceste observații susțin posibilitatea opririi tratamentului cu eculizumab, cel puțin în cazul anumitor pacienți, cu monitorizarea strictă a pacienților pentru eventualele recăderi.

Tabel 4. Propuneri de regimuri de administrare a eculizumab-ului cu oprirea sau reducerea dozelor:

1.	Terapie standard	Oprirea tratamentului		
2.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Oprirea tratamentului	
3.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	Oprirea tratamentului
4.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	
5.	Terapie standard	Eculizumab (nivel țintă 50-100 g/mL)		
6.	Terapie standard			

Legendă:

1. Regimul standard se administrează pentru o perioadă de 3 luni cu oprirea ulterioară a eculizumab-ului (ex: pacienți cu un prim episod de SHUa pe rinichi nativ, cu remisiune clinică/paraclinică completă la 3 luni de zile).
2. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obținerea unui nivel țintă de 50-100 µg/mL, iar după o perioadă de monitorizare tratamentul va fi oprit (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la mai mult de 12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține o remitere completă a fenomenelor de MAT)
3. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obținerea unui nivel țintă de 50-100 µg/mL, tratamentul fiind oprit după o perioadă de tratament cu doze scăzute de eculizumab pentru o blocare incompletă (CH50 sub 30%) a activității complementului (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la 3-12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține o remitere completă a fenomenelor de MAT)
- 4.5. Tratamentul cu eculizumab va fi continuat pe o perioadă indefinită cu o blocare incompletă (4) sau completă (5) a activității complementului (ex: pacienți cu recăderi pe greafa renală, pacienți cu recăderi în contextul blocării incomplete ale activității complementului)
6. Regim standard (ex: pacienți cu recăderi multiple în contextul blocării adecvate a activității complementului)

Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puțin 6 luni după inițierea dializei, datorită șansei de recuperare a funcției renale în primele luni de la începerea tratamentului cu eculizumab.
- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.
- Indicație de utilizare a tratamentului cu eculizumab la pacienții transplantați renal se evaluează în funcție de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).

Tabel 5. Profilaxia recăderii SHUa pe greafa renală

Riscul de recădere	Strategia de prevenție
Risc crescut (50-100%) (Tabel 1 și 2, Figura 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia cu eculizumab este indicată

<ul style="list-style-type: none"> • Istoric de recădere precoce • Prezența unei mutații patogenice • Prezența unei mutații de tip “gain-of-function” 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat <ul style="list-style-type: none"> • Pacienți fără mutație identificată • Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă • Prezența unei mutații izolate a factorului I • Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia cu eculizumab este indicată
Risc scăzut <ul style="list-style-type: none"> • Mutație izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare 	<ul style="list-style-type: none"> • Fără profilaxie

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Măsuri adjuvante

- Profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu eculizumab prin vaccinare pentru tulpinile A,B,C, W, Y:
 - a) Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab (Vaccin pentru tulpinile A, ,C, W, Y + vaccin pentru tulpina B(mai frecventa in Europa)
 - b) Dacă vaccinarea se produce cu mai puțin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel.
 - c) În anumite situații, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne și simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN),microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

- La copii este recomandată și vaccinarea pentru pneumococ și Haemophilus Influenzae.

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluare	Obiective, criteriile și mijloace	Periodicitatea, recomandări
Generală	Date demografice	Inițial
	Examen clinic complet	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase	Permanent la domiciliu
	Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică	Permanent
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului

	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezența/absența schistocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)	C3 și C4 seric	Inițial
	Determinarea cantitativă a factorilor H, I, B, properdinei, MCP	Inițial
	Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50	Inițial
	Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I	Inițial
	Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9)	Inițial
	Teste genetice	Inițial
Monitorizarea eficacității terapiei cu eculizumab	Nivelul seric al eculizumab-ului (țintă: 50-100 μg/mL)	Inițial, lunar
	CH50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	AP50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului[15])	În funcție de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schistocite)	Inițial, lunar

VI. Indicații de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Co-morbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutației și în absența oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice (**Tabel 1, 4 și 5**).

VII. Prescriptori

Medici din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie și onco-hematologie pediatrică.

CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) si parintilor ai caror copii au SHUa. Documentul ofera informatii despre Eculizumab, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu Sindrom Hemolitic Uremic atipic si hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al 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.

SHUa este o boala in care o parte specifica a sistemului imun, numita sistemul complementului, este hiperactiva, de obicei datorata unui defect genetic in reglarea normala a sistemului complementului. Sistemul complementului este intotdeauna activ si atunci cand este hiperactiv poate distruge tesuturile si organele propriului corp. Produce aceasta prin afectarea vaselor mici de sange si prin formarea de trombi care pot impiedica circulatia sangelui spre tesuturi si organe. Acest proces poarta denumirea medicala de Microangiopatie Trombotica (MAT). MAT in SHUa poate cauza distrugeri in multe organe, incluzand rinichii, creierul, inima, intestine, pancreas, ficat, ochi, piele.

Eculizumab este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum SHUa este o boala cronica, Eculizumab este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Eculizumab?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Eculizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui.

Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece pot 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).

Ca o masura de siguranta :

Inainte de a incepe tratamentul cu Eculizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa isi faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti acest vaccin cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Copii si adolescentii cu varsta mai mica de 18 ani, vor fi vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, conform programului national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a incepe terapia cu Eculizumab si vor urma recomandarile nationale de vaccinare pentru fiecare grupa de varsta. Daca vaccinarea nu este posibila datorita urgentei necesitatii initierii tratamentului cu Eculizumab, terapia antibiotica profilactica va fi administrata

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medical dumneavoastra 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
- Sensibilitate la lumina



Pentru parintii/reprezentantii legali ai nou-nascutilor si copiilor mici, este necesara o atentie crescuta, deoarece simptomele tipice de dureri de cap, febra si intepenirea cefei (redoare de ceafa), pot fi greu de detectat la acestia, asadar trebuie sa fiti atenti si la alte simptome precum inactivitate, iritabilitate, voma, scaderea apetitului alimentar.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti suferinta medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- Daca dumneavoastra sau copilul dumneavoastra este tratat cu terapia de blocare a complementului, intelegerea faptului ca trebuie vaccinati impotriva haemophilus influenza si infectiei pneumococice, in conformitate cu programul national de vaccinare, cu cel putin 2 saptamani inainte de a initia tratamentul cu Eculizumab
- Continuarea si intreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu *Neisseria meningitidis*.

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- **Cardul de siguranta al pacientului:** este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Eculizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentant al sistemului medical.
- **Brosura de informare a pacientului/parintele pacientului cu SHUa**
- Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in **Registrul SHUa**

Cum se administreaza Eculizumab ?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasa** (introducerea unei solutii in vena). Injectarea dureaza intre **25 si 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Vetii observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Pentru adulti :

Faza initiala:

In fiecare saptamana din primele patru saptamani, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie contine o doza de 900mg (3 flacoane a 30ml) si va dura 25-45 minute (pana la 90 min)

Faza de mentinere:

In saptamana a cincea, medicul va va administra o perfuzie intravenoasa de Eculizumab diluat, 1200mg (4 flacoane de 30ml) pe parcursul a 25-45 minute (pana la 90 min).

Dozele pentru copii sunt dupa cum urmeaza (in functie de greutate) :

Greutate corporală (kg)	Regim de inducție	Regim de mentinere
30-39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20-29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10-29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5-9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Peste greutatea de 40 kg, se foloseste doza recomandata adultilor

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programările de administrare a tratamentului, in vederea continuării blocării eficiente a activării complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formării cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Eculizumab?

Deoarece SHUa este o **boala cronica** Eculizumab este prevazut ca un **tratament de durata**.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Eculizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor SHUa, dupa oprirea tratamentului cu Eculizumab

Unii pacienti care au intrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor SHUa. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Eculizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Eculizumab, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Acestea 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 crestere a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Eculizumab ?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Eculizumabul actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

Reactii alergice

Eculizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Eculizumab, adresati-va unui medicul. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Eculizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Eculizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului

Alaptarea

Eculizumab poate trece in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste.

Copii si adolescentii

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele cu varsta mai mica de 18 ani care sunt tratate cu Eculizumab.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de Eculizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

ECULIZUMAB este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si scaderea numarului de celule albe din sange (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul.....pacient / apartinator legal/ parinte copil, internat in sectia, in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Eculizumab) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Sindromul hemolitic uremic atipic, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusive efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice, pneumococice si cu Haemophilus influenzae si sunt de accord cu procurarea si efectuarea acestora in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient

Data

.....

Semnatură pacient/apartinator/parinte

Nume și prenume medic

Data

.....

Semnătură medic

DCI LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: DCI BELIMUMABUM**1

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11, cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**1

I. INTRODUCERE

I.1. **Definiția afecțiunii.** Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele și țesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranței la „self ” și producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari și anticorpii anti-fosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare și tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacțiunea dintre *factorii de mediu* (radiațiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu *factorii hormonal* (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului și metabolizilor intermediari) și *factorii imunologici* (creșterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficiența înăscută sau dobândită a unor fracțiuni de complement cum este C1q), pe un *teren genetic* predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) și clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea și supraviețuirea limfocitelor B autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare și tisulare caracteristice bolii.

I.2. **Prognostic terapeutic.** Tratamentul în LES a contribuit la o creștere importantă a ratei de supraviețuire a pacienților cu această suferință și, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absența tratamentului, majoritatea pacienților decedau din cauza activității bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecții sau neoplazii. Totuși, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienților cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare față de populația generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienți, pe când o proporție crescută de pacienți (55-70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistența activității bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă și corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creșterea morbidității și mortalității, dar și în productivitate scăzută, alterarea calității vieții și costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienții cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenței puseelor de activitate a bolii și pentru

a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ și insuficiențe pluri-viscerale.

I.3. **Diagnosticul LES.** Medicul de specialitate stabilește diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească și criteriile de clasificare SLICC („Systemic Lupus International Collaborating Clinics”) din 2012, prezentate în Tabelul 1. De menționat faptul că aceste criterii sunt cumulative și nu necesită să fie prezente simultan. Îndeplinirea criteriilor de clasificare SLICC necesită:

- a) fie îndeplinirea a cel puțin 4 criterii SLICC (cu cel puțin 1 criteriu clinic și cel puțin 1 criteriu imunologic),
- b) fie documentarea nefritei lupice prin biopsie renală la un pacient cu anticorpi antinucleari (ANA) sau anticorpi anti-ANDdc pozitivi.

Tabel 1. Criteriile de clasificare SLICC pentru LES

<i>criterii clinice</i>	<i>criterii imunologice</i>
<p>1. <u>lupus cutanat acut</u>, incluzând rash malar (nu luați în considerare dacă este malar discoid), lupus bulos, varianta de necroliză epidermică toxică, rash maculo-papular, rash de fotosensibilitate (în absența dermatomiozitei) SAU <u>lupus cutanat subacut</u> (leziuni psoriaziforme ne-indurate și/sau leziuni policiclice anulare care se vindecă fără cicatrice, deși ocazional cu depigmentare sau teleangiectazii post-inflamatoare).</p>	<p>1. <u>ANA</u> pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului</p>
<p>2. <u>lupus cutanat cronic</u>, incluzând: rash discoid clasic (fie localizat - deasupra gâtului sau generalizat - deasupra și dedesubtul gâtului), lupus hipertrofic (verucos), paniculita lupică (profundus), lupus mucosal, lupus eritematos tumidus, lupus chillblains, overlap lupus discoid cu lichen plan.</p>	<p>2. <u>ac. anti-ADNdc</u> pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul intervalului de referință dacă sunt testați prin ELISA.</p>
<p>3. <u>ulcere orale</u> (palat bucal, limbă) SAU <u>ulcere nazale</u> (în absența altor cauze cum sunt vasculita, boala Behçet, boală intestinală inflamatoare, artrita reactivă, alimente acide și infecții - de exemplu cu herpesvirusuri).</p>	<p>3. <u>ac. anti-Sm</u> pozitivi.</p>
<p>4. <u>alopecia necicatrizantă</u>: subțierea difuză sau fragilitatea părului cu fire de păr vizibil rupte, (în absența altor cauze cum sunt alopecia areata, medicamentele, deficiența de fier și alopecia androgenică).</p>	<p>4. <u>ac. anti-fosfolipidici</u> pozitivi – oricare dintre următorii: anticoagulant lupic pozitiv; test „rapid plasma reagin” (RPR) fals pozitiv; titru mediu sau crescut de ac. anti-cardiolipină (IgA, IgG, IgM); ac. anti-β2 glicoproteină I pozitivi (IgA, IgG, IgM).</p>
<p>5. <u>sinovita</u> a cel puțin 2 articulații (caracterizată clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular) SAU <u>artralgii</u> în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute.</p>	<p>5. <u>complement</u> scăzut: C3 scăzut sau C4 scăzut sau CH50 scăzut.</p>
<p>6. <u>serozita</u>: pleurezie tipică pentru mai mult de o zi SAU lichid pleural SAU frecătură pleurală SAU durere pericardică tipică (durere la clinostatism</p>	<p>6. <u>test Coombs direct</u> pozitiv, în absența anemiei hemolitice.</p>

ameliorată în ortostatism) pentru mai mult de o zi SAU lichid pericardic SAU frecătură pericardică SAU pericardită pe electrocardiogramă (în absența altor cauze cum sunt infecțiile, uremia, sindromul Dressler).

7. afectare renală: raport proteine-creatinină în urină (SAU proteinurie pe 24 de ore) reprezentând 500 mg/24 ore SAU cilindri hematici.

8. afectare neurologică: crize epileptice, psihoză, mononevrita multiplex (în absența altor cauze cum sunt vasculita primară), mielita, neuropatii periferice sau craniene (în absența altor cauze cunoscute cum sunt vasculitele primare, infecțiile, diabetul zaharat), stări confuzionale acute (în absența altor cauze cunoscute incluzând toxice/metabolice, uremia, medicamentele).

9. anemia hemolitică

10. leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată, în absența altor cauze cum sunt sindromul Felty, medicamente, hipertensiunea portală) SAU limfopenia ($< 1000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată, în absența altor cauze cum sunt glucocorticoizii, medicamentele, infecțiile).

11. trombocitopenia ($< 100000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată, în absența altor cauze cum sunt medicamentele, hipertensiunea portală, purpura trombotică trombotocitopenică).

ANA – anticorpi antinucleari; ADNdc – acid dezoxiribonucleic dublu catenar; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; LES – lupus eritematos sistemic; SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activității bolii, criteriile de includere/excludere și schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab.

II.1. **Tratamentul LES.** Tratamentul pacienților cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii și astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicității medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcție de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinței, de prezența leziunilor de organ, de asocierea comorbidităților și complicațiilor legate de boală și de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale și terapii medicamentoase. Pentru pacienții pediatrici cu LES diagnosticul și evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele și schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienți; interpretarea testelor de laborator va ține cont de valorile normale ajustate funcție de vârstă.

II.1.1. Măsuri generale:

- evitarea expunerii la radiații ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecție solară de peste 30;

- evitarea creșterii fotosensibilității prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetracicline, chinolone);
- dietă echilibrată cu restricții adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglicemică etc.);
- prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ținta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ținta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunțarea la fumat;
- prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat ≤ 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunțarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosonați când doza de glucocorticoizi depășește 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;
- prevenirea infecțiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu vegetații, profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* la pacienții în tratament cu ciclofosamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;
- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală și anti-hepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) și vaccinare antipneumococică (pacienții cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcțional și deficitului de complement); este contraindicată la acești pacienți imunizarea cu vaccinuri vii;
- sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boală minim reziduală până la concepție;
- prevenirea progresiei către insuficiență renală a pacienților cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanților de angiotensină;
- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. Terapie farmacologică

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:

- **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar și în reducerea inflamației. Se administrează de obicei oral în doze mici (0,25 mg/kg corp echivalent prednison), medii (0,5 mg/kg corp echivalent prednison) sau mari (1-2 mg/kg corp echivalent prednison, maxim 60 mg/zi la pacienții pediatrici) în funcție de afectarea de organ. În formele severe se poate utiliza și pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activității bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puțin 4-6 săptămâni. Deși dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunțarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil, pacienții rămânând pe doze de 5-10 mg/zi prednison sau echivalent, cu riscul de a asocia noi comorbidități: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenție particulară trebuie acordată riscului de reacții adverse după corticoterapie la pacienții cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creștere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele și duratele de tratament cele mai mici posibil.

- **imunomodulatoarele:**

- **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilității și al manifestărilor constituționale, iar în momentul de față reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariție a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile și cresc supraviețuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200-400 mg/zi (5-7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienții pediatrici cu LES doza nu va depăși 5mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6-12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranța digestivă ș.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).

- **dapsona** (utilizată doar la adulți) în doză de 100-200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.

- **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permițând reducerea activității puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.

- **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500-1000 mg) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depăși dozele recomandate la adulți). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa numitul protocol NIH („National Institute of Health”), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m² suprafață corporală, în cazurile de LES pediatric se începe cu 500 mg/m² suprafață corporală, cu posibila creștere funcție de toleranță), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidența crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană și riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului „Euro-Lupus Nephritis Trial” cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menținerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecții, greață și vărsături, cistită hemoragică, leucopenie și toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greața și voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidența cistitei hemoragice. Pacienții tratați cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiți să se hidrateze corespunzător (1500-2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de

infecții asociat ciclofosfamidei nu este influențat de calea de administrare. Pacienții trebuie testați de tuberculoză, hepatite virale B și C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală și riscul de cancer. Sunt disponibile puține date referitor la păstrarea funcției ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosamidă implică administrarea de preparate de tip agoniști de GnRH („gonadotropin-releasing hormone”). O relație pozitivă între doza cumulativă de ciclofosamidă și neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienții cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se țină seama sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): constituționale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiență gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreție inadecvată de hormon antidiurectic).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenție sau după puls-terapia cu ciclofosamidă. Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranța digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.

- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție sau după terapie cu ciclofosamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1-3 g/zi oral iar la copii, 10mg/kg sau 600 mg/m² de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.

- **ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg corp/zi, la copil fara a se depasi dozele recomandate la adulti. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).

- **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10-20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric 10-15mg/m²/săptămână, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **leflunomida** (utilizata doar la adulti) în doza uzuală de 10-20 mg/zi are aceleași indicații cu metotrexatul, deși există foarte puține studii efectuate (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **tratamentul simptomatic:**

- **antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)** sunt indicate în formele ușoare, ce nu pun în pericol viața pacientului, așa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor ușoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce privește alte clase de AINS, merită menționat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul crește fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstițială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferențierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- în funcție de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) *Terapii medicamentoase biologice în LES*

Belimumab (DCI: Belimumabum) este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcționat împotriva formei solubile a sBLyS („soluble B lymphocyte stimulator”), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafața limfocitului B, cu alterarea funcției și supraviețuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienții adulți sau copii în varsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

II.2. Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab și se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” - Tabel 2). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu și variază între 0-105, cu următoarea semnificație:

- 0: remisiune completă;
- 1-5: activitate ușoară;
- 6-10: activitate moderată;
- 11-19: activitate intensă;
- > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES („flare”), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index”) prezentat în Tabelul 3. Acest indice necesită și evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activității bolii, medicul de specialitate utilizează PGA („Physician Global Assessment”), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absența bolii; 1 reprezintă boală cu activitate medie; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

Figura 1. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:



Instrucțiuni: în funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurați de la 0 până la marcajul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4.

Tabel 2. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

	<i>definiție</i>	<i>scor</i>
crize epileptice	debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecții, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare.	8
psihoză	afectarea capacității de a funcționa în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepția realității. Include: halucinații, incoerență, asociații marcat imprecise, conținut sărăcit al gândirii, gândire marcat illogică, comportament bizar, catatonie sau dezorganizat. Se exclud uremia și medicamentele.	8
sindrom organic cerebral	funcție mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei și a altor funcții intelectuale, cu debut rapid și caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conștiență cu reducerea capacității de concentrare și incapacitatea de susținere a atenției la mediu, plus cel puțin 2 din următoarele: tulburare a percepției, vorbire incoerentă, insomnia sau somnolență diurnă, creșterea sau descreșterea activității psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecții și medicamentele.	8
afectare vizuală	modificări oculare și retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea	8

	arterială, medicamentele și infecțiile.	
afectarea nervilor cranieni	neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii.	8
cefalee lupică	cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee.	8
cerebrovascular	accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza și hipertensiunea arterială.	8
vasculită	ulcerație, gangrenă, noduli dureroși ai degetelor, infarct periunghial, hemoragie subunghială „în așchie” SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.	8
artrită	cel puțin 2 articulații cu durere și semne de inflamație (durere la examinare, tumefacție sau lichid articular).	4
miozită	durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară.	4
cilindri urinari	cilindri hematici, granulari sau eritrocitari.	4
hematurie	> 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecțiile, alte cauze.	4
proteinurie	> 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creștere recentă cu 0,5/24 de ore.	4
piurie	> 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecția.	4
rash	rash lupic inflamator, nou apărut sau recurent.	2
alopecie	cădere curentă a părului, anormală, localizată sau difuză.	2
ulcere mucoase	ulcere nazale sau orale, nou apărute sau recurente	2
pleurezie	durere toracică pleuritică clasică și severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală.	2
pericardită	durere pericardică clasică și severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică.	2
complement scăzut	scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referință al laboratorului	2
creșterea legării ADN	>25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referință al laboratorului prin ELISA	2
febră	> 38° C în absența infecției.	1
trombocitopenie	< 100000/mm ³	1
leucopenie	< 3000/mm ³ în absența unor cauze medicamentoase.	1

Tabel 3. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

Puseu de boală ușor sau moderat <input type="checkbox"/>	Puseu de boală sever <input type="checkbox"/>
= creșterea SLEDAI cu > 3 puncte	<input type="checkbox"/> creșterea SLEDAI cu > 12 puncte
<input type="checkbox"/> apariție nouă sau agravare: lupus cutanat (discoïd, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos); ulcere nazo-faringiene; pleurită; pericardită; artrită; febră în cadrul bolii.	<input type="checkbox"/> apariție nouă sau agravare: neuro-lupus; vasculită; nefrită; miozită; trombocite < 60000/mm ³ ; anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL; manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison.
<input type="checkbox"/> creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison	<input type="checkbox"/> tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison
<input type="checkbox"/> adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	<input type="checkbox"/> adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosamidă, azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES
<input type="checkbox"/> creșterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5	<input type="checkbox"/> creșterea PGA cu > 2,5

II.3. Tratamentul cu belimumab

II.3.1. Criterii de includere a pacienților cu LES în tratamentul cu belimumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienți adulți; vârsta între 5 și 18 ani pentru pacienți pediatrici
2. diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare SLICC;
3. LES cu activitate intensă (SELENA-SLEDAI ≥ 10, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înainte deciziei privind indicația de belimumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxiclorochină 200-400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicația de belimumab);
- azatioprină 1-2,5 mg/kg corp/zi;
- micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
- ciclosporina A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
- metotrexat 15-20 mg/săptămână;
- leflunomida 10-20 mg/ zi;
- ciclofosamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puțin 10 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar in cazurile indicate, la care dozele se ajusteaza corespunzator).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab):

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referință a laboratorului (evaluări efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) de cel puțin 2 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

-

II.3.2. **Contraindicații și criteriile de excludere din tratamentul cu belimumab**

1. LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie $> 1,5$ g/24 de ore și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).

2. LES cu afectare neurologică severă curentă.

3. LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

4. LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

5. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste, hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

6. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

7. pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

8. hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.

9. sarcina și alăptarea.

10. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
11. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.
12. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
13. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;
14. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauție dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosamidă.
15. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
16. pierderea calității de asigurat.
17. pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab este necesară îndeplinirea simultană la fiecare 24 săptămâni a următoarelor criterii:

1. scăderea SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte față de inițiere.
2. reducerea necesarului de glucocorticoizi cu cel puțin 50% față de doza inițială dinaintea începerii tratamentului cu belimumab.
3. reducerea evaluării activității bolii de către medic (PGA) cu cel puțin o unitate față de inițiere.
4. absența puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul cu belimumab se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacții adverse severe la belimumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicațiile față de tratamentul cu belimumab.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

II.3.4. Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumab

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab.

II.3.5. Administrarea tratamentului cu belimumab

- Tratamentul cu belimumab trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.
- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.
- Administrarea belimumab poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe care pot pune viața în pericol și la reacții cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecțioase, pediatrie sau medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;

- diagnosticul cert de LES, care îndeplinește criteriile SLICC (2012);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului cu belimumab (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu parintele sau reprezentantul legal) starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul (pentru cazurile de LES pediatric parintele sau reprezentantul legal) să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului (pentru cazurile de LES pediatric parintelui sau reprezentantului legal) să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient (pentru cazurile de LES pediatric de către parinte sau reprezentantul legal). Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)

I. Indicatia terapeutică:

Arterita cu celule gigante (ACG)

II. Criterii de includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante
- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau PCR \geq limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice de VSH și CRP)
 - Simptome (de exemplu):
 - debut nou de cefalee localizată persistentă
 - simptome constituționale (de ex. scădere ponderală > 2 kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)
 - claudicație de mandibulă și/sau limbă
 - simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuității vizuale, diplopie
 - simptome de polimialgie reumatică
 - claudicație de membre
 - Semne (de exemplu):
 - sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor
 - sensibilitatea scalpului
 - scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare
 - modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, pareză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;
- Pacienți adulți.

2. Criterii de excludere:

- ACG tratată anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a răspuns
- Pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat

III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:

Tocilizumab, 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică

Tocilizumab 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuala de tratament dureaza 52 saptamani, dupa care continuarea terapiei se face doar in cazul persistentei activitatii bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumab 162 mg se poate relua dupa intrerupere, in cazul acutizarii bolii, definita ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau
- PCR \geq limita superioara a valorilor normale.

Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg facandu-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Valori anormale ale enzimelor hepatice:

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecției 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 și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN. Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

Valori de laborator (celule x $10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Menținerea dozei
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x $10^9/l$, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

IV. Contraindicații/ Precauții:

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x 10⁹/l.
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumab la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispune la infecții.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN.
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiența renală moderată până la severă
- Sarcina și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceră intestinală sau diverticulită.
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.
- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea Tocilizumab sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de inițiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

V. Monitorizarea tratamentului / criteriile de evaluare a eficacității terapeutice:

- pacienții tratați cu Tocilizumab (162 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea 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)
- Evaluarea eficacității tratamentului se face prin absența episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau PCR \geq limita superioară a valorilor normale.
- În cazul apariției unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrați în asocieră.

VI. Criterii pentru întreruperea 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. Înregistrarea datelor în Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM

I. Indicația terapeutică:

- Sindroame febrile periodice

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

- Sindroame periodice asociate cu criopirină

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- Diagnostic confirmat de sindroame febrile autoinflamatorii periodice (la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă): sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS)
- Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

Medicul curant va urmări următoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei, conjunctivită, artralgi;
- Modificări ale investigațiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie și trombocitoză, anemie, creșterea reactanților de fază acută.
- Se mai pot folosi pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncții lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creșteri ale nivelului de proteine, creșterea presiunii intracraniene), IRM cerebral (pentru depistarea cazurilor de meningită aseptică, pentru identificarea captării la nivelul cohleei, incriminată ca fiind originea inflamatorie a pierderii auzului în MWS și NOMID).

2. Criterii de excludere:

- Reacții de hipersensibilitate severă sau intoleranță la Canakinumab
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:

Doze:

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu CAPS este:

Adulți, adolescenți și copii ≥ 4 ani:

- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg
- 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală $\geq 7,5$ kg și < 15 kg

Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală $\geq 7,5$ kg

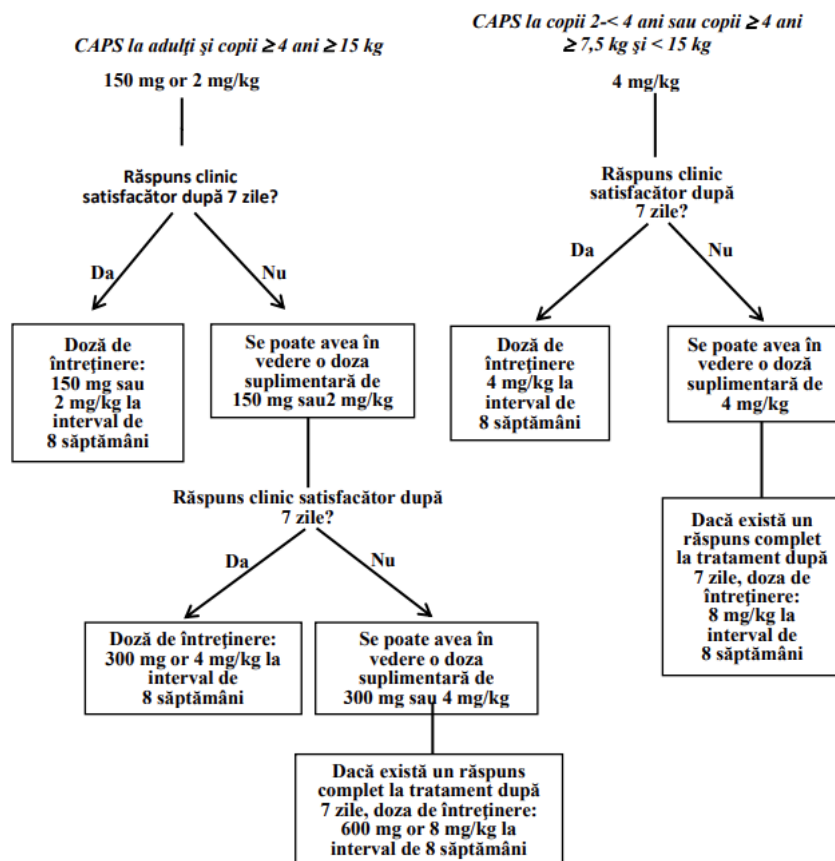
Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

La pacienții cărora li se administrează o doză inițială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kgc administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

La pacienții cu o doză inițială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Mod de administrare: - subcutanată.

Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecție, pentru a evita apariția durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele cu echimoze sau acoperite de erupții cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.



IV. Contraindicații/ precauții:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Infecții: - canakinumab este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați atent, pentru detectarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu canakinumab. Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării canakinumab la pacienți cu infecții, antecedente de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispuce la infecții.

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală. În cazul apariției unei infecții severe în timpul terapiei cu canakinumab, tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției.

Screening pentru tuberculoză

La aproximativ 12% dintre pacienți cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecție latentă sau activă cu tuberculoză. Nu se cunoaște dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, crește riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată. Trebuie efectuate teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toți pacienții (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab și după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă,

pierdere în greutate, subfebrilitate) în timpul tratamentului cu canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienții cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

Neutropenie și leucopenie

Frecvent s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1,5 x 10⁹/l) și a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Neoplazii

Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu canakinumab. Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.

Funcție hepatică

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

Vaccinări

Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienți cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile.

Înainte de inițierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienților adulți, copii și adolescenți să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat.

Reacții adverse:

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost infecțiile, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenței reacțiilor adverse la medicament la administrarea tratamentului pe termen lung.

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienții cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut.

La pacienții cu CAPS au fost observate rar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab, au fost observate creșteri asimptomatice și ușoare ale bilirubinemiei, fără creșteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.

În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creștere a dozei, reacții ca infecțiile (gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare), vărsături și amețeli au fost mai frecvent raportate în cadrul grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.

V. Monitorizarea tratamentului / criteriile de evaluare a eficacității terapeutice:

- pacienții tratați cu Canakinumab (Ilaris) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea eficacității tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

VII. Prescriptori: inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.”

DCI SILTUXIMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 210, cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM

I. Definiție

Boala Castelman este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici și reunește un grup heterogen de afecțiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alții sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani. Se manifestă prin apariția unei formațiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al țesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului. Formațiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică)

II. Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castleman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, pleurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) și renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpirațiile nocturne, scăderea ponderală, inapetența sunt frecvent raportate de acești pacienți.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigației histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat și pentru estimarea prognosticului la acești pacienți.

III. Indicație terapeutică

Tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eșecul tratamentului.

Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat și sub supraveghere medicală corespunzătoare

V. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu boală Castelman multicentrică fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni și ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT	Criterii pentru readministrarea tratamentului
Număr absolut de neutrofile	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobină ^{a)}	$\leq 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$\leq 170 \text{ g/L (10,6 mmol/l)}$

^{a)} SYLVANT poate crește valorile hemoglobinei la pacienții cu BCM.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore corelate cu vârsta în ceea ce privește farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și/sau hepatică Nu au fost desfășurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode de contracepție.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depășește în mod clar riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuților sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilității nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu siltuximab.

VI. Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

VII. Criterii de întrerupere

- a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă **infecție severă sau orice toxicitate severă non-hematologică**, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeași doză.
- b. Dacă pacientul dezvoltă o **reacție severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacție alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine** în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.
- c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni **administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori** din cauza toxicităților asociate tratamentului.

VIII. Atenționări și precauții

Trasabilitate

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidență primară ale pacientului.

Infecții grave active concomitente

Orice infecții, inclusiv infecțiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecții grave, inclusiv pneumonie și septicemie.

SILTUXIMAB poate masca semnele și simptomele unei inflamații acute inclusiv supresia febrei și a reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții care primesc tratament pentru a detecta infecțiile grave.

Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu SILTUXIMAB au fost observate creșteri ale valorilor trigliceridelor și colesterolului (parametri lipidici). Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

Reacții asociate perfuziei și reacții de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacțiile ușoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariția reacției, pot fi luate în considerare reinițierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă și administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen și corticosteroizi. În cazul pacienților care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenții, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au reacții severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu anafilaxie). Managementul reacțiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele și simptomele reacției. Personalul medical adecvat și medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce

Afecțiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

Perforații gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deși nu și în studiile în BCM. A se utiliza cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de perforații GI. Pacienții care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforației GI trebuie evaluați imediat.

Insuficiență hepatică

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcției hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizați pacienții cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, și care sunt cunoscuți cu insuficiență hepatică, ca și pacienții cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

IX. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unitățile sanitare prin care se derulează programul.

DCI TALIDOMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 211, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire*²) se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie $>11,0$ mg/dl, creatinină $> 2,0$ mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare
-

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

- Asocierea terapeutică cu melfalan și prednison
- Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

Vârsta (ani)	NAN (/μL)		Număr de trombocite (/μL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

- Precizări legate de administrare:
- Talidomida:
 - doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală
- Tratament complementar:
 - se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomidă.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Pacienții trebuie monitorizați pentru:
 - evenimente tromboembolice;
 - neuropatie periferică;
 - erupții tranzitorii/reacții cutanate;
 - bradicardie,
 - sincopă,
 - somnolență,
 - neutropenie și trombocitopenie.
- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC (lanțuri ușoare libere) serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni*¹).
- în prezența durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase*¹).

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)*¹:

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

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

V. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI LENALIDOMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.
- Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- *Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem*
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Considerații generale, pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Regimul de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului și la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.
- În cazul apariției neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.
- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.
- Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și va lua doza următoare a doua zi, la ora obișnuită.

A. Tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.

A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9 /l$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9 /l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a	Dexametazonă ^a
Doza inițială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul

^a Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului ^a
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

^a În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi

Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicității hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza inițială) după ameliorarea funcției măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puțin 2 cicluri consecutive : NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, cu un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ la începutul unui nou ciclu).

A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienți neeligibili pentru transplant

Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie inițiată dacă NAN este $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib și dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ($1,3 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informații suplimentare cu privire la doză, schema de administrare și ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament inițial).

Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii

Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 zile, în asociere cu dexametazonă.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a
Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg

Nivel de dozaj -2	15 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg

^a Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Curs recomandat de acțiune
Scade la $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Atunci când NAN	Curs recomandat de acțiune ^a
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 1 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială
Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ atunci când se observă alte toxicități hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/L$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale

orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe care orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapale reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza inițială	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

^a Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 25 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă și melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj - 2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

• *Etapele reducerii dozelor*

Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

• *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

• *Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie*

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi

Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinăția lenalidomidă și dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior și în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem

Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreținerea cu lenalidomidă trebuie inițiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienții fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este $< 1,0 \times 10^9 /l$, și/sau numărul de trombocite este $< 75 \times 10^9 /l$. Doza recomandată Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1-28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariția intoleranței. După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

• *Etapele reducerii dozelor*

	Doza initiala (10 mg)	În cazul creșterii dozei (15 mg) a
Nivel de dozaj -1	5 mg	10 mg
Nivel de dozaj -2	5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile) 5 mg	5 mg
Nivel de dozaj -3	Nu este cazul	5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile)
	Nu administrați doze sub 5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile)	

a După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată

• *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$

Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la urmatorul nivel de dozaj , o data pe zi

- *Neutropenie*

Când numărul de neutrofile	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomida
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o data pe zi
Pentru fiecare scadere ulterioara sub $< 0,5 \times 10^9$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomida
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la urmatorul nivel de dozaj , o data pe zi

a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinatii terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate, înainte de inițierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)

V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut)	10 mg, o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg, la fiecare două zile

Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.
--	---

¹ Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

² În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Atenționări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital. La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă. Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta peste 50 ani și amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)
- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să înțeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă
- să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă și care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea administrării dozelor și/sau oprirea tratamentului.
- să înțeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să își trimită partenera la un medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Contracepție

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în

cadrul unui tratament combinat, și, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte de inițierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înainte de consultație, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puțin 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte de această consultație.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

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

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

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

VII. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

DCI POMALIDOMIDUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII

MIELOMUL MULTIPLU (MM)

CRITERII DE INCLUDERE

În asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.

În asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

CRITERII DE EXCLUDERE

hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

sarcina

femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii

pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.

Mod de administrare:

se administrează oral, la aceeași oră în fiecare zi.

capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate ; capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente

Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•						
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•											
Dexametazonă (20 mg) *	•	•						•	•										

* Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienți.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie $\geq 1 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 2. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*	
NAN** < $0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $\geq 38,5^\circ C$ și NAN < $1 \times 10^9/l$)	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < $0,5 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Trombocitopenie	
Număr de trombocite < $25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < $25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Erupecie cutanată tranzitorie	
Erupecie cutanată tranzitorie = gradul 2-3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea

administrării tratamentului cu pomalidomidă.

Erupție cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)).

se va înceta definitiv tratamentul

Altele

Alte reacții adverse mediate \geq gradul 3 legate de pomalidomidă

întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la \leq gradul 2 înaintea reluării dozelor).

∞ Instrucțiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

*În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere. **NAN – Număr absolut de neutrofile, ***HLG – Hemograma completă.

Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

∞ Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În cazul în care nu este disponibilă în România decât forma farmaceutică Pomalidomida 4 mg, în cazul în care apar reacții adverse care nu pot fi gestionate de către medicul specialist se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos.

Tabelul 4. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	se menține doza și se tratează cu blocați ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie \geq gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem \geq gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției \geq gradul 2	se întrerupe doza până la dispariția simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară \geq gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară \leq gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie \geq gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.
Pancreatită acută	se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacții adverse legate de dexametazonă \geq gradul 3	se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la \leq gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Tabelul 5. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)	> 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)
Doză inițială	20 mg	10 mg
Nivel de doză -1	12 mg	6 mg
Nivel de doză -2	8 mg	4 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.

Pomalidomidă în asociere cu dexametazona

Pomalidomida: doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.

Dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 și 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă

	≤ 75 ani	> 75 ani
Nivel de doză	Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile
Doză inițială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg
Nivel de doză -2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. ATENȚIONĂRI și PRECAUȚII

Teratogenicitate

Pentru pacienții de sex feminin:

Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă (trebuie îndeplinit cel puțin unul dintre criterii):

vârsta > 50 ani și amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)

insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog

salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente

genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină

Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt

pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului

pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree

pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente

pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată

pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere

pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Pentru pacienții de sex masculin

datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.

toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.

pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficiente pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului; sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoizilor.

pacientul înțelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii săi să se recomande să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

c. Contracepție

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar.

Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Metode contraceptive adecvate:

implantul

dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel

acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard

sterilizarea tubară

rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative

anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Atenționări:

pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.

eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

d. Teste de sarcină

femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mIU/ml

în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi

la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte de inițierea tratamentului

testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înainte de consultație, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni.

testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.

Monitorizarea pacienților și oprirea tratamentului

testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată.

testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte de această consultație.

e. Precauții suplimentare

pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.

prescripția la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripția pentru toți ceilalți pacienți poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

Alăptarea.

din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

Evenimente hematologice (neutropenie / anemie / trombocitopenie):

hemograma completă trebuie efectuată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar.

poate fi necesară modificarea dozei

poate fi necesară administrarea substituției cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral):

evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului

pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie – incluzând tromboză precedentă – trebuie monitorizați strict

scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (ex: fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie)

se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari.

medicamentele eritropietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)

evaluarea atentă a pacienților înainte și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și începerea tratamentului conform indicațiilor.

F. Reacții alergice și reacții cutanate severe

la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem și reacții cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)

administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții.

în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.

pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

G. Reactivarea hepatitei B

trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă.

pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.

trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

H. Insuficiența renală

la pacienții aflați în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

I. Disfuncție cardiacă

s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială, în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.

precauție adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

J. Boală pulmonară interstițială (BPI)

evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.

tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

K. Neuropatie periferică

la pacienții cu neuropatie periferică manifestă \geq gradul 2 se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

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

Subcategorie de raspuns	Criterii de raspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total
CR strict (sCR)	CR conform definitiei de mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochmie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore

PR	<p>Reducere \geq a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau pana la < 200 mg in 24 ore.</p> <p>Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere $\geq 50\%$ a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M.</p> <p>Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost $\geq 30\%$.</p> <p><u>Pe langa criteriile enumerate mai sus este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor</u></p>
----	--

PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun;

PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanturi usoare libere.

PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.”

DCI DARVADSTROCEL

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 214, cod (L04AX08): DCI DARVADSTROCEL

Darvadstrocel este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din țesut adipos.

Indicațiile tratamentului cu darvadstrocel

Darvadstrocel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic. O fistulă anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei pectinate, prin prezența mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. (studiul de aprobare a relevat indicația de fistulă complexă cu maxim 2 orificii interne și max 3 orificii externe).

Pacientul va fi înrolat în registrul european INSPIRE al pacienților diagnosticați cu fistule perianale complexe la pacienții adulți în cadrul bolii Crohn luminale non activă/ușor activă care au fost supuși tratamentului cu darvadstrocel.

Criterii de includere:

- Varsta > 18 ani
- Boala Crohn luminală non-activă/ușor activă
- Fistula Perianală Complexă – definită : ≥ 1 leziune internă și ≥ 2 leziuni externe
- Tratament anterior cu:
 - Antibiotice: Ciprofloxacina sau Metronidazol;
 - Imunosupresoare: Azatioprina și/sau 6-mercaptopurina;
 - Terapie biologică.

Preprocedural

Trebuie obiectivat diagnosticul de boala Crohn luminală în stadiu non-activ sau ușor activ (pe baza CDEIS, CDAI) la momentul deciziei de evaluare pentru terapie cu darvadstrocel.

Este necesar un examen RMN pelvin, (+ eventual ecografie transrectală) și examinare chirurgicală sub anestezie a fistulei cu 2 -3 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă. În timpul intervenției este evaluată anatomia fistulei (numărul de fistule existente și deschiderile acestora), topografia (extensia și relația cu sfincterele și ceilalți mușchi pelvieni) și complicațiile potențiale asociate

(cum ar fi abcesele). Deasemenea va fi evaluata afectarea mucoasei intestinale – (dacă este o forma clinica ușoară sau inactivă). Se recomandă chiuretarea viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu accent special în zona deschiderilor interne, folosind o chiuretă metalică. În cazul unui abces, sunt necesare incizarea și drenarea, și trebuie efectuate suturi de tip Seton, dacă este cazul, conform procedurilor chirurgicale de rutină. Înainte de a programa administrarea Darvadstrocel, chirurgul trebuie să se asigure că nu există niciun abces.

Doze și mod de administrare

Întrucât procedura este înalt dependentă de expertiza echipei de administrare, sunt necesare următoarele condiții cumulate:

- administrarea într-un centru care dispune de o echipă interdisciplinară definită (gastroenterolog, chirurg, radiolog, anestezist, farmacist), cu experiență în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale
- pregătirea prealabilă a membrilor echipei interdisciplinare în cadrul programului educațional implementat și susținut de deținătorul autorizației de punere pe piață, de informare și instruire a personalului medical specializat cu privire la tratamentul cu darvadstrocel, în vederea pregătirii adecvate a pacientului și a administrării corecte intra - operator

Darvadstrocel va fi administrat prin injectare în țesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) și va fi efectuată de un chirurg cu experiență în patologia anoperianală.

O singură doză de Darvadstrocel constă din 120 milioane de celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conține o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conținutul integral al celor 4 flacoane va fi administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne și până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120 milioane de celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.

Imediat înainte de administrarea Darvadstrocel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum urmează:

- a) Dacă există suturi Seton, acestea vor fi scoase.
- b) Identificarea poziției deschiderilor interne - se recomandă injectarea unei soluții de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanțe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanțe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta.
- c) Se efectuează o toaletare viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.
- d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Darvadstrocel trebuie administrat conform următorilor pași:

Tehnica de administrare:

Administrarea se efectuează în maximum 24 de ore de la primirea flacoanelor în spital, astfel încât administrarea să se încadreze în termenul de valabilitate de 72 de ore.

1. Pregătirea :

- a) Data expirării produsului trebuie reconfirmată.
- b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține suspensia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.
- c) Se scoate capacul flaconului, se răstoarnă ușor flaconul și se aspiră întregul conținut, utilizând o seringă cu un ac convențional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G.
- d) Se înlocuiește acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puțin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare.
- e) Se repetă pașii (b), (c) și (d) pentru fiecare flacon la rând

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereților canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziționarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o ușoară aspirație, pentru a evita administrarea intravasculară.

- a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus și se procedează, după cum urmează: - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în țesutul din jurul deschiderii interne unice. - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conținutul primului flacon, sub formă de depozite mici în țesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conținutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în țesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.
- b) Injectarea de-a lungul pereților canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe și din interiorul lumenului fistular: - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane rămase, la nivel superficial în pereții țesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de suspensie celulară.

Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conținutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita scurgerea celulelor.

Se masează ușor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde și se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Se recomandă continuarea tratamentului de fond a bolii inflamatorii independent de administrarea darvadstrocel. .

Contraindicații :

- Mai mult de 2 leziuni interne și mai mult de 3 leziuni externe;
- Fistula recto-vaginală;
- Stenoza anală sau rectală;
- Inflamații active la nivel anal sau rectal (definite prin prezența ulceratiilor superficiale sau profunde);
- Prezența colecțiilor (abceselor) > 2cm, ce nu au fost drenate corespunzător la vizita de pregătire;
- Pacienții care au avut în antecedente intervenții chirurgicale altele în afara de drenaj sau seton;
- Pacienții care au primit corticoterapie cu mai puțin de 4 săptămâni înainte de procedura
- Hipersensibilitatea la darvadstrocel sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină sau alăptare

Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu darvadstrocel

Eficiența tratamentului cu darvadstrocel va fi evaluată la săptămâna 24 și va fi definită prin:

- a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate și absența colectării , confirmată prin RMN)
- b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50 % din fistulele tratate, confirmată prin RMN)

Pacienții care nu au obținut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluați din punct de vedere al eficienței la tratament în săptămâna 52.

În prezent, eficacitatea sau siguranța administrării de doze repetate de darvadstrocel nu a fost stabilită, deci nu va fi recomandată.

Monitorizarea efectelor secundare

După administrarea darvadstrocel, pacienții vor fi monitorizați pentru apariția efectelor secundare (ex : abces anal, proctalgie, fistulă anală). Este necesar să se raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

Medici prescriptori: decizia de administrare aparține echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

Medici care vor administra efectiv tratamentul: administrare exclusiv intraspitalicească efectuată de medici chirurghi cu expertiză în patologia anoperineală.

DCI ACIDUM PAMIDRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 122, cod (L005C): DCI ACIDUM PAMIDRONICUM

A. ONCOLOGIE

I. Indicații:

- Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.
- Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.
- Mielomul multiplu.

II. Doze și mod de administrare:

- 60 - 90 mg. în perfuzie de 250/500 ml (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2 - 4 ore.
- Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.
- Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

B. OSTEONECROZA IMPERFECTĂ

I. Definiția afecțiunii

- Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.

- În România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadializarea afecțiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagen de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.

III. Tratamentul este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:

- să crească rezistența mecanică a oaselor,
- să prevină apariția fracturilor,
- să vindece fracturile existente și să corijeze diformitățile osoase,
- să mențină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje, etc ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisfosfonați, care prin împiedicarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile și corectează diformitățile

IV. Tratamentul cu Bisfosfonați

- Cel mai utilizat este **Acidum Pamidronicum**, în administrare ciclică

Criterii de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de analgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- diformități osoase severe,
- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalcemie semnificativă

Criterii de excludere:

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței de vit. D.

Dozaj:

- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- adulți, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doză totală 180 mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe bază:

- DEXA coloană și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,
- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,
- evoluție clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doză ne depășind 12 mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicul specialist ortoped inițiază tratamentul care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza și durata indicată de specialist.

DCI ACIDUM ZOLEDRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 123, cod (L006C): DCI ACIDUM ZOLEDRONICUM

I. Indicații:

- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

II. Doze și mod de administrare:

- 4 mg în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute
- Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.
- Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie

DCI IMATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM

A. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

- Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc mare de recidivă în urma rezecției GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratamentul pacienților adulți cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Tratament de rechallenge la pacienții cu GIST-uri maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretratați cu imatinib și sunitinib

II. Criterii de includere

- Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive
 - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)
 - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică) pretrată cu imatinib și sunitinib
 - Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:
 - dimensiune peste 2 cm și index mitotic crescut > 5/50HPF
 - dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
 - localizare extra-gastrică, cu excepția tumorilor < 2cm și cu index mitotic < 5/50HPF
 - marginile chirurgicale microscopice pozitive
 - ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Vârsta > 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2

- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- sarcină/alăptare
- hipersensibilitate cunoscută la medicament
- GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

- **GIST:** 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.
- **DFSP:** 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
- Necomplianța pacientului
- Decizia pacientului
- Decizia medicului prescriptor
- Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3 - 6 luni

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

B. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

Indicații:

1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+

3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinaire FIP1L1-FCDP-R α

Criterii de includere:

A. La pacienții adulți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinaire FIP1L1-FCDP-R α

B. La pacienții copii și adolescenți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație**, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați se recomandă continuarea terapiei cu același tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

Tratament:

A. Doze:

1. Pacienți adulți:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată și criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. copii și adolescenți:

- LMC faza cronică și faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp și poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 600 mg);

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
 - în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologică:**
 - reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
 - **Toxicitate hepatică:**
 - când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5$ x LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5$ x LSSVN.
 - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.
- în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (ușoară, moderată sau severă) sau cu insuficiență renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

Înteruperea tratamentului:

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranța la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: BORTEZOMIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca monoterapie sau în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN, la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.
- indicat în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.
- indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrărilor să nu depășească 40.

MIELOM MULTIPLU (pacienți netratați anterior)

- pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice:
 - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.

- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
 - Numărul total al administrărilor să nu depășească 40.
- pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopietice (terapie de inducție)
- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament,
 - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
 - Pot fi administrate până la 4 - 6 cicluri din acest tratament asociat.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internațional Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriți sunt (adaptat fiecărei situații în parte):

- nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),
- serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
- leziunile osoase prin imagistică,
- determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
- plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
- cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare și/sau imunohistochimie.

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (SCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori

CR	<p>Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și</p> <p>Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO</p>
VGPR	<p>Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau</p> <p>Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus</p> <p>Proteina M urinară < 100 mg/24 ore</p>
PR	<p>Reducere \geq a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore.</p> <p>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.</p> <p>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$.</p> <p>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.</p>

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul insuficienței hepatice severe.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții și infestări:
 - foarte frecvente: herpes zoster,
 - frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice și limfatice:
 - foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
 - frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
 - foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
 - frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări gastro-intestinale:
 - foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,

- frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:
 - foarte frecvente: erupții cutanate,
 - frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂȚI

- Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariția oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reinițiat.

VIII. PRESCRIPTORI:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ*)

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 12 cod (L014AE): FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

I. Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.

II. Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstițială uzuală" (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstițială uzuală probabilă dacă în urma discuției în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluție spre agravare a parametrilor funcționali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

III. Criterii de includere, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
3. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
4. Evaluare funcțională respiratorie cu indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b)

c) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
5. Evaluare funcțională respiratorie cu indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

IV. Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
2. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de forma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițierea tratamentului. Zilele 1 - 7: o capsulă/compr. film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8 - 14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obține și prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema inițială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări. Medicul pneumolog curant este obligat să raporteze către ANMDM reacțiile adverse clinic semnificative.

Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în primul an din următoarele:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

Monitorizarea tratamentului după 1 an este particularizată în funcție de caracteristicile pacientului (severitate, boli asociate, grad de dependență), fiind cel puțin anuală, ideal similară cu cea din primul an.

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei,
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul unui efect considerat insuficient.

Contraindicații și Precauții:

a) Contraindicații utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauții utilizare nintedanibum:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung
- Tratamentul cu Nintedanib se oprește înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

b) Contraindicații utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți
- Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N și fosfataza alcalină > x 2,5 N)
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalități de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant.

Medicul pneumolog curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) tipică

- Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Leziunile predomină subpleural și bazal (deși pot exista leziuni și la nivelul lobilor superiori)
- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural
- Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) probabilă

- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural și bazal
- Prezența unor bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP)

- Predominanța subpleurală și bazală
- Opacități de tip reticular de mică amploare
- Opacități de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
- Caracteristicile CT și/sau distribuția leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic

- Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
- Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
- Predominanța leziunilor de tip "geam mat"
- Micronoduli centorolobulari sau profunzi

- Opacități de tip condensare alveolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare și medii pulmonare

Anexa Nr. 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstițială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică :

- aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă:

- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic

ȘI

- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

SAU

- aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) nedeterminată

- fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristici UIP secundar unei alte cauze
- unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ:

- Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstițiale idiopatice (absența focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
- Caracteristici histopatologice ce susțin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.).”

DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM

(original și biosimilar)

I. Indicații:

1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

II. Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
 - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like**.
 - b. tratament de linia a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
 - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie
 - b. chimiorezistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
 - c. care a recidivat ≥ 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
 - a. netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie
 - b. pacienți adulți care au primit anterior cel puțin un tratament - în asociere cu venetoclax
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc)
 - a. tratament de linia 1, a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN

5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
 - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
 - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

Criterii de excludere:

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ active
3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

Metode de diagnostic:

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de **examenul histopatologic și imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.
* De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- **examelele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel putin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

III. Tratament:

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

- a. 375 mg/m² – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
- b. 375 mg/m² – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie – 375 mg/m²/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani

C. LLC:

- a. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat de
– 500 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
sau
- b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa 1600 mg in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
- c. in asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) și a primit doza zilnica recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmata in ziua 1 a ciclurilor 2 – 6 de o doza de 500 mg/m² administrare intravenoasa rituximabul se opreste dupa ciclul 6.
Venetoclax trebuie administrat in doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni incepand din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, pana la progresia bolii sau pana la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

D. Tratament de mentinere:

- a. 375 mg/m² administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)
- b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologica

- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

IV. Intreruperea tratamentului:

- a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b. toxicitate inacceptabila
- c. reactivare hepatita B
- d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progresive
- e. infectii severe, active.

V. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

DCI: ANAGRELIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 127, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM

I. Indicația terapeutică: Trombocitemia esențială

II. Criterii de includere în tratament

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esențială.

Decizie individualizată în funcție de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică și anamneză, viteză de creștere a numărului de trombocite după diagnostic, afecțiuni concomitente și factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboză și embolism:

- a. Vârsta peste 60 de ani
- b. Antecedente trombohemoragice
- c. Numărul plachetelor (peste $1000 \times 10^9/L$)
- d. Factorii adiționali de risc: trombofilia moștenită (deficiențe de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiență antitrombină, etc). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne adiționale, intervenții chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- insuficiență hepatică moderată sau severă
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min).
- afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistență terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

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

Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână și doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5 mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărțită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub $400 \times 10^9/L$) la pacienții cu risc crescut cu indicație pentru agenți trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adițional. La pacienții cu risc scăzut fără factori adiționali trombofilici (indicația pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub $600 \times 10^9/L$ pare satisfăcător.

Tratamentul de menținere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menține toată viața.

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

- Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.
- Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mm³ sau scădere de 50%).
- După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.
- Precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QT.
- Monitorizare hepato-renală.
- Se recomandă precauție în utilizarea la copii și adolescenți.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranța/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacții adverse
- Eșec terapeutic

VIII. Prescriptori: medici hematologi și oncologi, după caz.

DCI: INTERFERON ALFA 2B

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 128, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane UI/mp, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei.
- La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu Interferon alfa 2b.
- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) poate necesita șase luni sau mai mult.
- Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- **Co-morbidități:**

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi

B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Leucemie mieloidă cronică

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocăție bcr/abl pozitivă.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de Interferon alfa 2b este de 4 până la 5 milioane UI/mp, administrate zilnic, subcutanat.
- S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/mp, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).
- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b (4 - 5 milioane UI/mp și zi).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideăție suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
 - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

Non-responder:

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Limfom folicular

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.
- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cei puțin una dintre următoarele caracteristici:
 - masă tumorală mare (> 7 cm),
 - apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
 - simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),
 - splenomegalie depășind zona ombilicului,
 - obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,
 - afectare orbitală sau epidurală,
 - efuziune seroasă sau leucemie.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
 - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă Q prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Mielom multiplu

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție, reinducție și/ sau postautotransplant de celule stem hematopoietice.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: Terapie de întreținere: La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
 - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI

- Medicii Hematologi, Oncologi

E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primara (PMF))

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Trombocitemia esențială - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-Internațional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranță/rezistență la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămână cu posibilitatea creșterii la 15 MU X3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută(urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
 - În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
 - Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai

puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- Co-morbidități:
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

F. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Melanom Malign

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

- Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: MB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mm³
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor

- Afecțiuni tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mmc (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- Intoleranța persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienții cu hepatită cronică
- Afecțiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

V. TRATAMENT

- Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;
- Tratament de întreținere, 10 milioane UI/mp subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.
- Alternativa de tratament - regimul cu doze medii / mici (pentru pacienții cu toleranță dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/mp, 3 zile pe săptămână.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienții cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer

Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare.

Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VII. RELUAREA TRATAMENT

- După remiterea reacției adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

IX. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

G. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Tumoră carcinoidă

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Tumoră carcinoidă

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice și cu sindrom carcinoid

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse
 - Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare
 - o Non-responder NA
 - o Non-compliant NAReluare tratament (condiții) - NA

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști oncologie medicală

DCI: BUPROPIONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 193, cod (L020F): DCI BUPROPIONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive NDRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

- Principale
Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**) și dependența de nicotină.
- p.Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)
320 - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

IV. Tratament

Dozare:

Doza zilnică recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare: 1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: EPOETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 13, cod (L022B): EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

I. Indicația terapeutică

1. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții adulți cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții cu sindroame mielodisplazice

II. Criterii de includere în tratament

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.
- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar - 1 la care eritropoetina serică ≤ 500 mUI/ml.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul inițierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, folați, vitamina B12)
- pacienți cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicație antihipertensivă
- pacienți cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienți cu angina pectorală instabilă

IV. Tratament

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienții cu anemie medie (concentrația hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25 - 50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienții trebuie atent monitorizați: dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

Doze

1. Epoetina alpha

Doza inițială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la inițiere se poate crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală inițială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecții pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcție de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza inițială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză inițială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcție de modul în care anemia răspunde la tratament, doza inițială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

4. Darbepoietina

Doza inițială recomandată este de 500 pg (6,75 μg/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic și reticulocite
- feritina serică sau sideremie și CTLF
- Vitamina B12, folați
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecționate)
- Test Coombs (când se suspicionează existența hemolizei)
- Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare și corectate anterior inițierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudență:

- pacienții cu afecțiuni hepatice
- pacienții cu siclemie
- pacienții cu epilepsie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) în 8 - 9 săptămâni de la inițiere față de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.
2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.
3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

VII. Prescriptori:

Tratamentul cu epoetine se inițiază și se continuă de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală.

DCI: CYPROTERONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 194, cod (L025C): DCI CYPROTERONUM

I. Definiția afecțiunii

- cancerul de prostată

II. Stadializarea afecțiunii

- a. Cancer prostatic localizat
- b. Cancer prostatic local avansat
- c. Cancer prostatic metastazat

III. Criterii de includere

a. Cancer prostatic localizat

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni

b. Cancer prostatic local avansat

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8 .

c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent

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

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agoniști ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcțiile hepatică și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Contraindicații**
Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienții medicamentului.
- **Non-responder**
Cancer prostatic hormonorezistent
- **Non-compliant**

VII. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală.

DCI TRASTUZUMABUMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 195, cod (L026C): DCI TRASTUZUMABUMUM

A. Tratamentul cancerului mamar incipient și avansat local

I. Indicații:

- a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);
- b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) și ciclofosamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;
- c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;
- d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
- d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi și tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluție de boală metastatică
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP

VI. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică.

VII. Întreruperea tratamentului

- Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.
- în cazul recidivei bolii
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

B. Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicații:

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ și test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
- d) boală metastazată sau boală local avansată, inoperabilă;
- e) FEVS $\geq 50\%$.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS $< 50\%$ sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială și fără a se normaliza în 4 săptămâni;

- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcină/alăptare;
- e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreținere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- a) dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Decizia va aparține medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.
- b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- e) decizia medicului oncolog curant
- f) decesul pacientului

VII. Monitorizare:

Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

Evaluarea imagistică (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6 - 12 săptămâni însă pot exista excepții, justificate, de la această regulă.

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.

DCI: ERLLOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 198, cod (L031C): DCI ERLLOTINIBUM

A. Cancerul pulmonar non-microcelular

I. Indicații:

- a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.
- b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.
- c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusul mutațional EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3;
- c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicațiile de linia 1 și de menținere)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiență hepatică sau renală severă;
- b) comorbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;
- c) sarcină/alăptarea;
- d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- e) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;
- f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute.

IV. Durata tratamentului:

- până la progresia bolii (cu excepția pacienților care încă prezintă beneficiu clinic)
- până la apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);
- tratamentul se va întrerupe în cazul non-compliancei pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

V. Mod de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg
- se administrează cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

VI. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VII. Prescriptori: Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. Cancerul de pancreas

I. Indicații

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;
- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic
- ECOG 0-2;
- vârsta > 18 ani
- funcții hepatică și hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariția toxicității inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariția unor toxicități inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: PEGFILGRASTIMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 199, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM

I. Indicații:

- reducerea duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice.

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

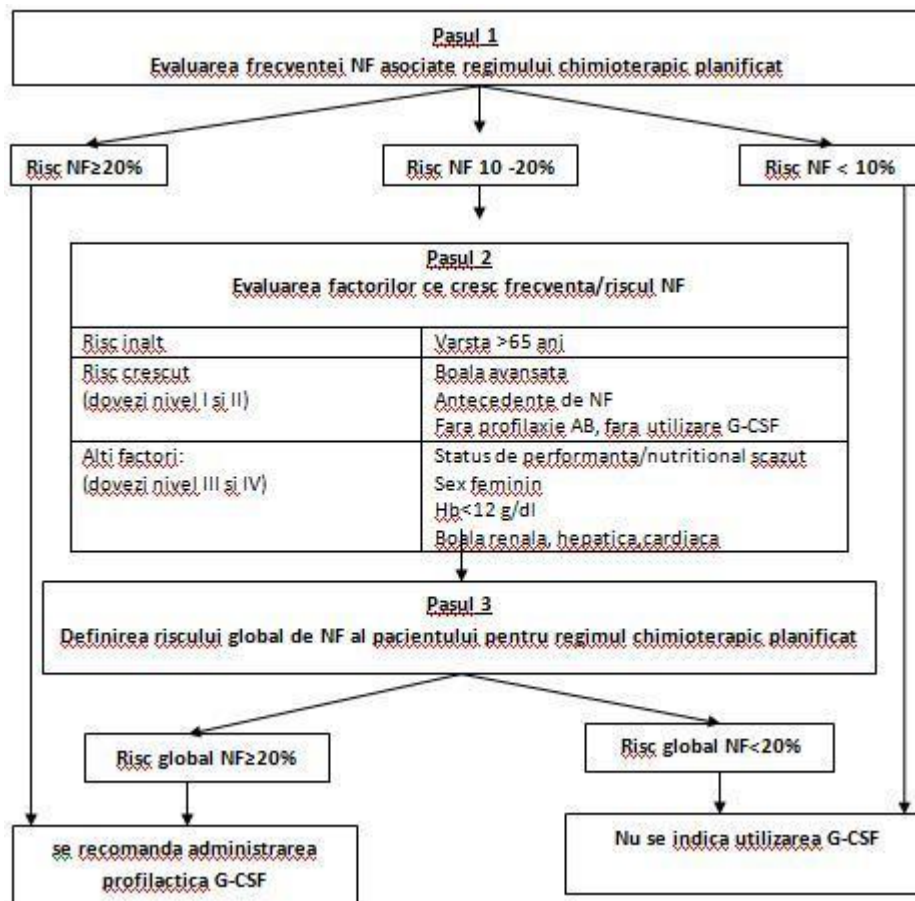
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $\geq 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $> 10\%$ dar $< 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienții prezintă alți factori de risc asociați (vezi tabelul nr. 1)
- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $< 10\%$ profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

- a. Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie
 - Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ sau $< 1,0 \times 10^9/l$ care se estimează că va scădea sub $0,5 \times 10^9/l$ în interval de 48 ore, însoțit de febră sau semne clinice de sepsis
- b. Infecții cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie și/sau febră
- c. Toleranța dificilă la tratament adjuvant care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boală (OS; DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică.

Tabel nr. 1



III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. copii
3. leucemie mieloidă cronică
4. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară

5. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puțin 24 ore după terapia citostatică.

V. Monitorizarea tratamentului:

- a. ex clinic:
 - semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
 - apariția edemelor
 - dimensiunile splinei
- b. hemoleucograma
- c. probe hepatice și renale
- d. albumina serică
- e. probe bacteriologice
- f. ex sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrita acută
- g. radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febră și dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reacții de hipersensibilitate

VII. Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.

DCI TRASTUZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 200, cod (L033C): DCI TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- b) ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonali prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
- c) în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonali prezenți.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
- d) stadiu metastatic;
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP

VI. Întreruperea tratamentului

- dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.
- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice)
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală

BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscriși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)

- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapie standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g)/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe. Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

- a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.
- b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)
- c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)
- d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau 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 incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptapurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

- a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)
- b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptapurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).
- c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infliximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activa sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn ; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
 - copii cu greutatea \geq 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn ; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni
- Infliximab - original și biosimilar
 - la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)** – se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2) , la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere

- Vedolizumab
 - La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni- în b. Crohn și colită ulcerativă.
 - pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
 - În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)
- Ustekinumab
 - Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
 - Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- Tofacitinib
 - Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
 - Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
 - Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³ , valoarea Hb < 9g/dl

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutană** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
- **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
 - În schema de menținere **switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)** la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv)

- Exista date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 saptamani
- Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos
- In cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
- Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
- **Adalimumab**, (original si biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă
- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanata la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
 - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.

- Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
- Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranța inacceptabilă la tratament.
Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
- Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.
- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

DCI CETUXIMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM

1. CANCER COLORECTAL

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare
- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

2. CANCER CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI

I. Indicații

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)

II. Criterii de includere

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)
- Vârsta > 18 ani
- Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină/alăptare
4. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de cetuximab
5. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. Posologie

Doza de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal, până la 6 cicluri, urmate de 500mg/m² la 2 săptămâni în mentenanță.

Nota 1: Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil sau doar cu Cisplatin/Carboplatin timp de 6 cicluri sau cu Cisplatin/Carboplatin și Paclitaxel/Docetaxel timp de 4 cicluri urmat de cetuximab în mentenanță la 2 săptămâni

Nota 2: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Înainte de prima perfuzie, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înainte de toate perfuziile ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. Monitorizare

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii la 3 - 6 luni

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.

DCI: SORAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM

A. Carcinomul hepatocelular

I. Indicații

- a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:
 - **două investigații imagistice** (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau**
 - **o investigație imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori \geq 1 cm **sau**
 - **examen histopatologic (HP)**
- b) carcinom hepatocelular în absența hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin
 - **examen histopatologic (HP)**

II. Criterii de includere

- CHC
- nerezecabil, local avansat/metastatic sau
- cu contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităților asociate sau
- pacient cu CHC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenții ablativă (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale
- vârsta > 18 ani
- indice de performanță ECOG 0-2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
 - a) neutrofile > 1.000/mm³, trombocite > 50.000/mm³
 - b) bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. Carcinomul renal

I. Indicații

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

II. Criterii de includere

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienți:
 - fără tratament sistemic anterior sau
 - tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF și care au progresat sub aceste terapii sau
 - tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii
- vârsta > 18 ani
- ECOG PS 0-2

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

C. Carcinom tiroidian

I. Indicații:

- carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (¹³¹I)

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- carcinom tiroidian diferențiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:
 - prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
 - administrarea cumulată de IRA $\geq 22,3$ GBq sau
 - apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
 - după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0-2
- TSH < 0,5 mU/L
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI LEUPRORELINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM

A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuseul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tuseu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuprorelină

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)
3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale

4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic $> 50 \text{ cm}^3$, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece niciun test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason > 7) sau PSA $> 20 \text{ ng/l}$

II. Schema terapeutică a pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

Scheme terapeutice recomandate pentru pacienții cu cancer de prostată în tratament cu acetat de leuprorelină

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcție de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**
2. Terapie paleativă la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia.**

Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprolină (sau alți analogi de LHRH)

3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:
 - 3.a. pacienți cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formațiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):
 - **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia**
 - 3.b. pacienți cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei și continuat timp de 18 - 36 luni după inițierea acesteia**
 - 3.c. pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason < 7) și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):
 - **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**
4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei):
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).**
5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA ≤ 12 luni):
 - acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani
6. Recidivă biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcție de simptomatologia, calitatea vieții pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

- A. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic
- B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienților cu cancer de prostată

- A. Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

V. Prescriptori: 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. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogestrel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea,

există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații estrogen-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro crește de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin și lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. Criterii de includere a pacienților în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

- A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei
- B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie
- C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro
- D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/ histerectomie)
- E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstruelor)
- B. Examen fizic complet
- C. Ultrasonografie pelviană
- D. Examen de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)
- E. Test de sarcină
- F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) și/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)
- b. Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

2. Endometrioză severă, dificil controlată

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni + terapie "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

- 1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- 2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament
- 3) paciente cu sângerare vaginală nedagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.”

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1, ETANERCEPTUM**1, ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanți de TNF α (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1 - 5):

1. Vârsta și greutate:

- 1.1. pacienți cu vârsta între 1-18 ani pentru tocilizumab subcutanat;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab intravenos;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
- 1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

- 2.1. **AIJ cu cel puțin 3 articulații** cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu **uveită** indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisive sintetice convenționale.
- 2.2. **AIJ poliarticulară** sau cu formă oligoarticulară extinsă care afectează în evoluție 5 sau mai multe articulații.

2.3. **Artrita asociată cu entezita:** prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;

- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. **Artrita psoriazică:** artrită și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înțepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. **AIJ sistemică** definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. Pacientul se află într-una dintre următoarele situații:

3.1 Persistența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni - sau

3.2 Indiferent de forma de incadrare initiala o artrita activa (articulație tumefiată și/sau cu mobilitate diminuată, dureroasă la mișcare și presiune) restanta în ciuda tratamentului cu metotrexat/sulfasalazină și a 3 administrări de CST intraarticular (evaluare la minim o luna de la ultima administrare).

3.3. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.4. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, reactanți de fază acută: VSH > 20 mm/h sau PCR ≥ 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecții active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);;

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

Confirmarea absenței infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

b. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de formă de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatică, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.
- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei și cu prezența sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție 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 pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatie, forma sistemică** la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani.
- în tratamentul **artritei idiopatie juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligo-articulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Doze și mod de administrare:

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.
- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.
- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca **monoterapie** în cazul intoleranței la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

- 1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- 1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- 1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;
- 1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- 1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- 1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- 1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice, conform RCP al fiecărui produs;
- 1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- 1.10. pierderea calității de asigurat;
- 1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- 2.1. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- 2.2. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus - like.

V. Precauții

1. Vaccinări.

- 1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.
- 1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A și anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.
- 1.3. Înaintea inițierii 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 vaccinare obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).
- 1.4. În concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare și cortizonice:
 - pulse-terapie cu metil-prednisolon;
 - corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;

- MTX \geq 15 mg/np/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina \geq 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina \geq 2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina \geq 1 - 3 mg/kg/zi;
- ciclofosfamida \geq 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanți și 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, 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, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA \geq interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța) sau de către un medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu" București; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria" Iași; Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara.

Prescripția 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, 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.

DCI GOSERELINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 204 cod (L040C): DCI GOSERELINUM

1. ONCOLOGIE

I. Definiția afecțiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

II. Stadializarea afecțiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
 - Carcinomului de prostată metastazat;
 - Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

1. Cancerul de sân (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
 - cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
 - cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

2. Cancerul de prostată:

o Goserelin implant, 3,6 mg:

- **Vârstă, sex:** bărbați
- **Parametrii clinico-paraclinici:** cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

○ **Goserelin implant, 10,8 mg:**

- **Vârsta, sex:** bărbați
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
 - în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
 - în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

Doza:

- 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

Perioada de tratament:

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**

În cancerul de sân incipient: cel puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/sau HER2 pozitiv

- **Goserelin implant 10,8 mg:** În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg).

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

Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de sân:

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

Cancerul de prostată:

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

Periodicitate:

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală și contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3 - 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Reacții adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

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

2. ENDOMETRIOZA

I. Definiția afecțiunii:

- Endometrioză

II. Stadializarea afecțiunii:

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

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

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

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

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.
- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:
 - **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
 - **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide de întreruperea terapiei.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.
- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder
- Non-compliant

VI. Reluare tratament (condiții) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB**1**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliită;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

- În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:
- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
 - valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
 - modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
 - prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisive sintetice tintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);
- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA \text{ (VAS în cm)} + PtPain \text{ (VAS în cm)} + CRP \text{ (mg/dL)}$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < DAPSA \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $DAPSA > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu

se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice tintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumab, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocanți de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. Pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii

remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs

1. Tuberculoza

Înainte inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație,

infiximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infiximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infiximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infiximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infiximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infiximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infiximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infiximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infiximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constat la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA ($DAPSA_{50}$) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei

terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16

săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicata, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1**

I. Definiția afecțiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală), uneori și articulațiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesită, dactilită, manifestări extraarticulare (uveită acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum și un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAax) și **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boală inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace și coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, și
- spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidențiată radiologic.

II. Tratamentul spondiloartritei axiale (SA și SpA ax nr)

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitățile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu condiția unei toleranțe satisfăcătoare.

- sulfasalazina - este indicata doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiția unei toleranțe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativa după 4 luni de tratament.
- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumab):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabilește de către medicul reumatolog, și se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamatie activa sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puțin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (calcâi)
- uveita
- dactilita
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

In cazul in care pacientul prezinta pe radiografie modificari de sacroiliita, care sa indeplineasca criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se incadreaza ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă și redoare, cu durată de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispare în repaus;
- limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS \geq 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS \geq 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS \geq 2,1 și $<$ 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS $>$ 1,3 și $<$ 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS \leq 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

- a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax și SA numai cu afectare axială, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;
- b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
- c) răspuns inefficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF α la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI $>$ 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) \geq 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei

(efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SpAax poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizați în SpAax:

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr).

2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr)
4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată de este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

6. **Blocanți de IL17** utilizați în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):
 - delta ASDAS \geq 1,1- ameliorare clinică importantă,

- delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
 - delta ASDAS $< 1,1$ - ameliorare clinică absentă
2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $\geq 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind $\text{ASDAS} \leq 1,3$ (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

- a) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.
- b) pacienții care 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.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS $\geq 3,5$ (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS $< 1,1$; BASDAI $< 50\%$ ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP $> 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS \leq 1,3 și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

DCI SUNITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 205, cod (L042C): DCI SUNITINIBUM

I. Indicații:

1. Carcinomul renal avansat și/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței
3. Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii

II. Criterii de includere pentru indicația - carcinom renal:

- a. diagnostic histopatologic de carcinom renal
- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
 - care nu au primit tratament sistemic anterior
 - după tratament anterior cu citokine (interferon și/sau interleukina-2)
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

Criterii de includere pentru indicația - GIST:

- a. Diagnostic histopatologic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
- b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
- c. Pacienți tratați cu imatinib în prima linie și care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
- d. vârstă > 18 ani
- e. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

Criterii de includere pentru indicația –tumori neuroendocrine pancreatice:

- a. diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină pancreatică
- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică), în evoluție
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Tratament

Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

a. pentru indicațiile carcinoma renal și GIST

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni; în cazul unor toxicități accentuate în ultimele 1 - 2 săptămâni de administrare,

se poate opta și pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)

- Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)
- Doza minimă = 25 mg
- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală
- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)
- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)
- Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiuni renale în stadiu terminal care efectuează hemodializă

b. Pentru indicația tumorile neuroendocrine pancreatice - doza recomandată de Sunitinib este de 37,5 mg administrate pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului

IV. Criterii de excludere din tratament:

- a. Co-morbidități:
 - Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
 - Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum
 - infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
 - bypass cu greșă pe artere coronariene/periferice
 - insuficiență cardiacă congestivă simptomatică
 - accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
 - embolism pulmonar
 - Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C
- b. Metastaze cerebrale necontrolate
- c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- d. Ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- e. Diateze hemoragice, coagulopatii
- f. Plăgi dehiscente
- g. Fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- h. Tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- i. Sarcină/alăptare
- j. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- Hipertensiune arterială severă
Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii.
- Manifestări clinice de ICC
- Microangiopati trombotică
- Pancreatita
- Insuficiență hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenții chirurgicale majore
Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.
- Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant
- Fasceită necrozantă

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii
- Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar
- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru acești pacienți se recomandă evaluări periodice ale FEVs)
- Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic
- Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ
- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

VII. Prescriptori

- medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**1, TOFACITINIB**1, UPADACITINIB**1**

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetice țintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.

Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară ¹⁾	Puncte
1 articulație mare ²⁾	0
2 - 10 articulații mari	1
1 - 3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³⁾	2
4 - 10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴⁾	5
B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁵⁾	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁶⁾	
PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor ⁷⁾	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:

- 1) afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.
- 2) articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.
- 3) articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene.
- 4) se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).
- 5) valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul

mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.

6) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

7) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:
 - ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
 - azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- $DAS28 \leq 2,6$ = remisiune;
- $DAS28 > 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);
- $DAS28 > 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);
- $DAS28 \geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	$> 1,2$	0,6 - 1,2	$< 0,6$
$DAS28 < 3,2$	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
$3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
$DAS28 > 5,1$	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum (original și biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilar), tocilizumabum, abataceptum și cu remisie sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisie sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii ($DAS > 5,1$), în pofida tratamentului administrat;
2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii ($DAS28 > 3,2$) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
 - și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;

- VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
- proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs). Definierea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații.

Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C.

Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție

adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNF α biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF α după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF α din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;
- abatacept;
- rituximab (original și biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanților de TNF α : adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

1. Adalimumab (original și biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când

acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanercept (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximab (original și biosimilar): în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

Tratamentul cu infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată trebuie inițiat cu dozele de infliximab de încărcare, care pot fi administrate intravenos sau subcutanat. Când dozele de încărcare sunt administrate subcutanat, Infliximabum 120 mg trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată, urmat de injecții subcutanate suplimentare la 1, 2, 3 și 4 săptămâni de la prima injecție, apoi la interval de 2 săptămâni. Dacă pentru inițierea tratamentului dozele de infliximab de încărcare se administrează intravenos, trebuie administrate intravenos 2 perfuzii cu infliximab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Primul tratament cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la a doua administrare intravenoasă. Doza recomandată de întreținere pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg, la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

B. Clasa blocanților co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV).

Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi

administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNF α), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab (original și biosimilar): se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală (DAS 28 \geq 3,2); sau

- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisiive sintetice țintite (tsDMARDs):

- **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienții cu vârste de ≥ 75 ani și poate fi adecvată și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 60 ml/min și la pacienții care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cum ar fi probenecidul.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o data pe zi, oral. Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.
- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).

Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase ≤ 1 ;
- numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1 ;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicate ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs), în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluția 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs) cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1,2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):

- 1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- 1.2. tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- 1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 1.4. sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- 1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- 1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- 1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- 1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
- 1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- 1.10. pierderea calității de asigurat;
- 1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- 2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- 2.2. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- 2.3. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;
- 2.4. pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- 2.5. pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm³, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm³, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).

2.6. pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, numărului absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studiu de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: 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 funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	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 pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSI, PSSI, ESIF etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților 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 tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și 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 asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

- **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroza tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține tinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această tinta terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

- **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept,

trebuie să fie respectate aceleași 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 și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți 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 pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație 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 soluție 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 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii si adolescenti

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

- 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 seringă de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
- b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulti

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală \geq 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 dată.**

Copii si adolescenti (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 și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 25 kg	75 mg
25 to < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg)

*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

- **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulti

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmata de o doză de intretinere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 6 luni și numai o singură dată.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament. Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara disponibile in Romania

• **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast la pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți 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 funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32 , PSSI ≥ 24 , ESIF ≥ 16) de peste 6 luni
Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever

și

- DLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-respnsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului și
 - îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și 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 contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

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

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criteria de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criteria de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI \geq 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI \geq 32, PSSI \geq 24, ESIF \geq 16) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.

și

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și 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 contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

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

sau

- 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 acțiune intracelulară

Alegerea agentului biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei convenționale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

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

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
9. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

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

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

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

Tinta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever.

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatului caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

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

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mică cu acțiune intracelulară
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.
4. 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 inițierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (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 siguranței terapeutice și a eficacității clinice – la 3 luni

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

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

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

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (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 infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și 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 funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT \geq 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG \geq 0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat \geq 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația 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 preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție 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 aceeași 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 reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție 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 inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și 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 adulți și SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI

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

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

Scorul DLQI pentru adulți

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

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant
4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant
5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?
Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Da/Nu-Nerelevant

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

Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

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

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpi**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

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

Anexa Nr. 2

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulara

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ / _ / _ _ _ _

CNP: □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA NU

Anexați un exemplar DA NU

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

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

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

AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

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

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și 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 și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

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

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __/__/____

Greutate (kg): __ __ Talie (cm): __ __

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MADICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI			
	PSSI		
	ESIF		

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
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 PROPUȘ: INIȚIERE

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) (DCI)

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII 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 inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) (DCI)

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează citiț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în 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 consultatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara și 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 toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

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

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

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

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

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: _ / _ / _ _ _ _

Anexa Nr. 3

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Data nașterii:

Prenume

CNP:

Adresa

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

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

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

Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

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

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și 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 și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/_____

Greutate (kg): ___ Talie (cm): ___

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI			
PSSI			
ESIF			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

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

Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
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 PROPUȘ:

INIȚIERE

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE ȘI APOI DIN 6 ÎN 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. Complanța la tratament:Bună Necorespunzătoare **XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și 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 toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

DCI: PEMETREXEDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 206, cod (L047C): DCI PEMETREXEDUM

A. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN

I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu săruri de platină (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom pleural malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil, metastatic sau recidivat,
- fără chimioterapie anterioară administrată pentru această indicație, cu excepția pacienților pentru care diagnosticul de certitudine a fost obținut după inițierea unui alt regim de chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

Schema terapeutică recomandată: pemetrexed (500 mg/mp, repetat la 21 de zile) asociat cu sare de platină (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie, care se va continua până la progresia bolii/pierderea beneficiului clinic, chiar și numai cu un singur medicament (pemetrexed), dacă se va instala toxicitate semnificativă la sărurile de platină (nefrotoxicitate, reacții alergice la administrare, etc) care va impune întreruperea sărurilor de platină.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de fiecare administrare a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucogramă completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VIII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

B. CANCER PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI

I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

- PEMETREXED în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.
- PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.
- PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.

Notă: pacienții cu NSCLC și mutații activatoare ale EGFR, stadiul metastatic, local avansat sau recidivat, care au fost tratați anterior cu 1 sau 2 linii de terapie țintită molecular antiEGFR, sunt eligibili pentru a fi tratați cu regimul de chimioterapie pemetrexed + sare de platină.

II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat local, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind carcinom non-scuamos, cu una dintre următoarele indicații:
 - Linia 1 de tratament, la pacienții fără chimioterapie anterioară (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)
 - Linia a 2-a de tratament (pemetrexed în monoterapie) la pacienții care au progresat după un alt regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.
 - Tratament de întreținere (pemetrexed în monoterapie) la pacienții cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducție de linia 1 (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

- a) tratament de primă linie: schema terapeutică recomandată este PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile) + cisplatin/carboplatin.
- b) monoterapie: PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile)

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de fiecare administrare a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucograma completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei.

Pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor, se va întrerupe administrarea pemetrexed (după o evaluare a fiecărui caz în parte de către medicul curant)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează și pubertății precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;

- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă ≤ 12 ani și talia adultă predictată < 2 DS față de talia lor țintă genetic;
sau
- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni);
sau
- asociază patologie neuropsihică;
sau
- se estimează dezvoltarea de complicații/comorbidități la vârsta adultă

b) Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $\geq 70 \pm 10$ pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană $\geq 1,8$ ml și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian $\geq 1,9$ ml și aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH ≥ 1 mUI/ml și/sau estradiol ≥ 30 pg/ml***) nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienții cu pubertate precoce adevărată

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg și se va administra intramuscular profund la 3 luni.

IV. Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice urmărite în monitorizarea pacienților din protocolul terapeutic cu triptorelin

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitara cu paturi** numit mai jos **medic evaluator**.

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

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie și semne clinice controlate
- LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creștere nefavorabil

4. Procedura de monitorizare a terapiei:

- Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.
- După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.
- Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienților cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

VI. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza ușoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Examinarea ultrasonografică transvaginală și/sau RMN-ul cu protocol de endometrioza evidențiază leziuni sugestive de endometrioza.

Laparoscopia cu biopsie nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de endometrioză, investigațiile imagistice menționate și examenul clinic pot stabili diagnosticul.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Administrarea dozei de 11.25 mg ca si tratament poate fi o optiune, iar tratamentul trebuie administrat pentru o perioada de cel puțin 3 luni dar fără a depăși 6 luni (se administreaza deci o fiola i.m., maximum doua fiole, a doua la 3 luni de la prima administrare).

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). Tratamentul cu triptorelină în endometrioza poate fi urmat 3 luni până la maxim 6 luni având în vedere reacțiile adverse ale tratamentului. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

III. Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.”

DCI: FLUDARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM

I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an²). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani³) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani¹).

II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

Frecvență (%)

Supraviețuire medie

Stadializare Binet:

A		63	>10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani

Stadializare Rai:

0	Scăzut	30	>10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

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

Fludarabina este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie:

- **LLC (Leucemia limfocitară cronică):**
 - În monoterapie sau combinații cu ciclofosfamida
 - Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)

- La pacienții cu comorbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiență renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă
- **LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):**
 - În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
 - În combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III - IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

Tratamentul de a doua linie:

- **LLC:**
 - Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
 - La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)
- **LNH-Ig:**
 - La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

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

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m² administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m² administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidități severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.
- Pentru pacienții cu LNH-Ig, fludarabina se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit 8 cicluri de tratament.

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

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică¹).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Reacții adverse:**
 - hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului
- **Comorbidități**
 - la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
 - anemie hemolitică decompensată
- **Non-responder**
 - Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiții)

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:
 - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau
 - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați doar pentru formele cu administrare orală

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

1. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE

Leucemia cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Tratament inițial.
 - 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni.
 - În cazul apariției intoleranței, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduce atât doza cât și frecvența administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).
- Tratament de întreținere.
 - 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.
 - În caz de intoleranță, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.
- Durata tratamentului.
 - Tratamentul trebuie efectuat aproximativ șase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.
 - Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere.
 - Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a, să exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente;
- disfuncție severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice;
- epilepsie și/sau alte disfuncții ale sistemului nervos central;
- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;
- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;
- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacții adverse;

- Majoritatea pacienților au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii și transpirație.
- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.
- Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat anorexie, iar o jumătate, greață. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.
- Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.
- Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

V. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

2. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Leucemia mieloidă cronică

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloidă cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocăție bcr/abl pozitivă.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Schema de tratament.

- La pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Interferon alfa 2a se injectează subcutanat 8 - 12 săptămâni, după următoarea schemă:
 - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

Durata tratamentului.

- Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat.
- La pacienții cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.
- Toți pacienții cu răspuns hematologic complet trebuie tratați în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.
- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

3. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- **Limfom cutanat cu celule T**
- **Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului**

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Limfom cutanat cu celule T
- Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută)

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

a. Limfomul cutanat cu celule T

- Tratament inițial.
 - În cazul pacienților de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:
 - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi
- Tratament de întreținere.
 - Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.
- Durata tratamentului.
 - Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

- Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).
- Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere,
- Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută):

- Tratament de inducție:
 - Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1 gram p.o./zi - pentru cel puțin 2 luni
- Tratament de menținere:
 - Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o. /zi - pentru cel puțin 1 an.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

4. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Limfom non-Hodgkinian folicular

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

Limfomul non-Hodgkin folicular.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convențional (de exemplu asociația ciclofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

5. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF)

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2
- Trombocitemia esențială - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2
- Mielofibroza primară - (IPSS-Internațional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranța/rezistența la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămâna cu posibilitatea creșterii la 15 MUX3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

6. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Carcinom renal avansat

I. Definiția afecțiunii

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Carcinom renal avansat

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Schema recomandată de creștere gradată a dozei este:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidități

- o atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) - NAVI.

VI. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală

7. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Melanom malign rezecat chirurgical

I. Definiția afecțiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungește perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Melanom malign rezecat chirurgical

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenția chirurgicală. În cazul în care apare intoleranța la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a

trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidități

- o atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) -NA

VI. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală.

8. Definiția afecțiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

I. Stadializarea afecțiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienților cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu $CD4 > 250/mm^3$.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratament inițial. La pacienți de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreținere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I. Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Un bun control al infecției virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluția cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse

- Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgi și transpirație. Scăderea numărului de celule albe.

Co-morbidități

- Pacienții co-infecțați, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiografe înaintea și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VI. Reluare tratament (condiții) - NA

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie, oncologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20, cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI 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 prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN - VHB \geq 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB $>$ 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie $>$ 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.
- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**
 - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
 - Durata terapiei: - până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Situații în care este indicat Entecavir față de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani
- boala osoasă (situații clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
- boli renale (rata filtrării glomerulare $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, albuminurie $> 30 \text{ mg/24 h}$, fosfat seric $< 2.5 \text{ mg/dl}$, hemodializă)

Observații

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul creatininei (tabel 1)

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Observații

În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență și reacțiile adverse renale frecvente.
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență. Doar în situații speciale: reacții adverse, intoleranță sau contraindicații de administrare Entecavir sau Tenofovir.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinină

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir*)		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență 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
pacienți hemodializați **) 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 soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor

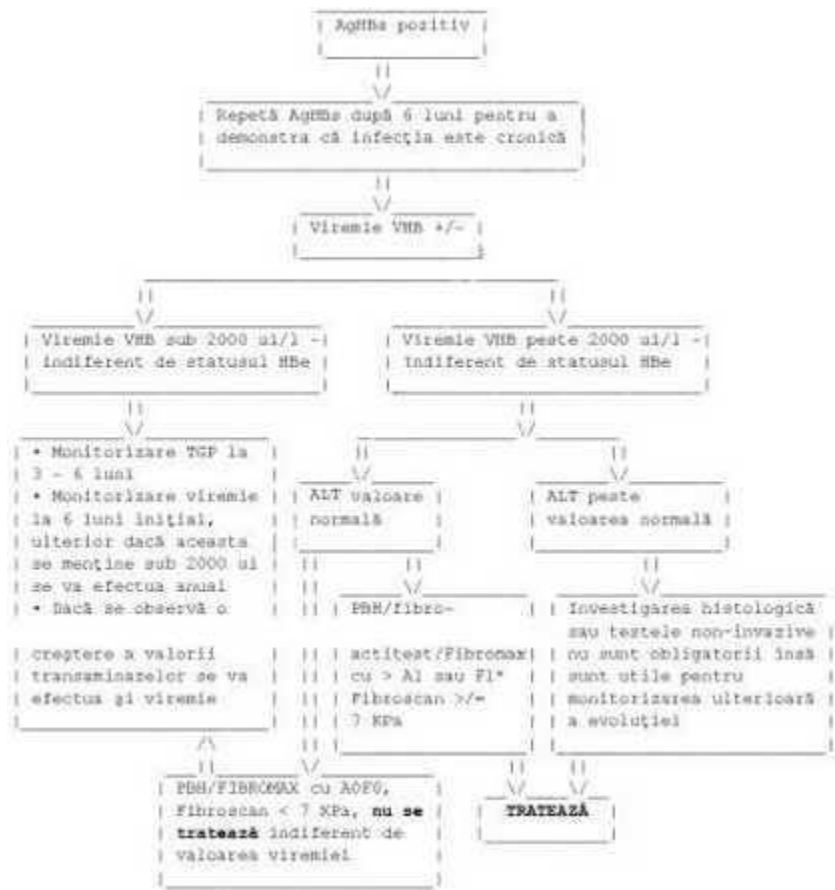
**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă

- **Interferon pegylat α -2a***
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică inițială



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	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 1 log ₁₀ după 12 spt de terapie

	Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 spt de terapie
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	<p>Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie</p> <p>– pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale</p> <p>– rezistența la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.</p> <p>– pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendința la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log₁₀ față de valoarea anterioară terapiei.</p> <p>– rezistența la entecavir - switch la tenofovir</p> <p>– rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir</p>
Breakthrough virusologic	creșterea cu mai mult de 1 log ₁₀ a viremiei HBV față de nadir

- Evaluarea răspunsului inițial 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 rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virusologic astfel:
 - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabile
 - Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă

Această evaluare va cuprinde:

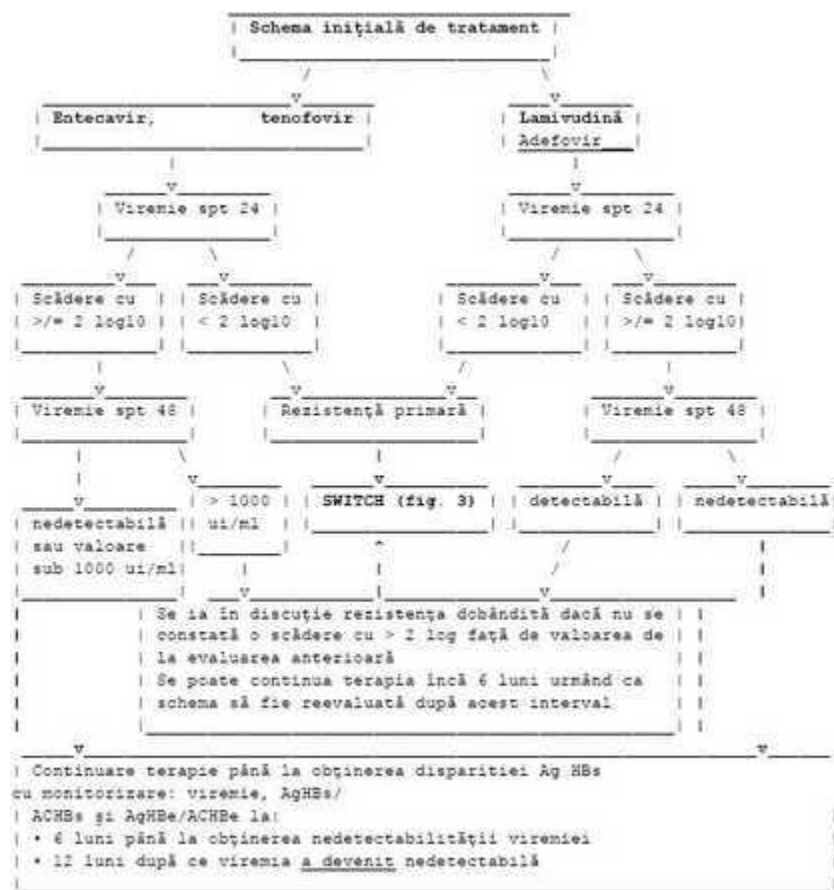
- ALT;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.

- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariția Ag HBs

- Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienții cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obține ADN-VHB nedetectabil și seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienți se poate continua tratamentul până la dispariția AgHBs.
- Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienții non-cirofici la care s-au realizat cel puțin 3 ani de supresie virală susținută și numai dacă acești pacienți pot fi monitorizați foarte atent după oprirea tratamentului antiviral
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Dispariția AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după șase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariția sau nu a Ac anti HBs.

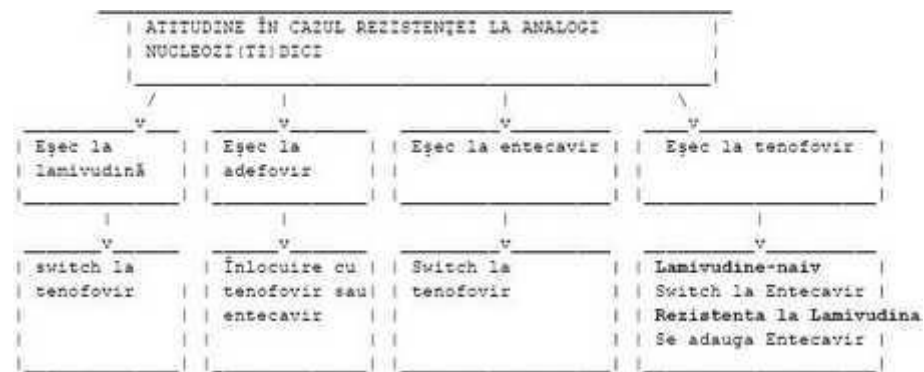
Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În cazul semnalării rezistenței la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenței 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	Definiție
Lipsa de răspuns	<ul style="list-style-type: none"> • la pacienții cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săpt. de tratament
Răspuns virusologic	<ul style="list-style-type: none"> • scăderea viremiei cu cel puțin 2 log₁₀ față de valoarea inițială după 24 spt de tratament • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	<ul style="list-style-type: none"> • seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi

- **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și Ac HBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 săpt. post-terapie
- verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt și la 24 săpt. după terminarea terapiei
- inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)
- **Evaluare în timpul terapiei:**
 - Urmărire lunară hemoleucograma completă și ALT, TSH la 3 luni
- **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**
 - se va face la 6 luni și la 12 luni de la sfârșitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum și evaluarea activității necroinflamatorii și fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de inițiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categorii de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistența la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată: 1 mg/zi^{*)}
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

*) în cazul pacienților cu eșec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudină (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α -2a***

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
 - În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α -2a^{*)}**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

^{*)} ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon
Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

sau

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.
- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT și 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. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și 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

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 1 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.

sau

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.

Pacienții vor fi monitorizați atent pentru a depista la timp apariția unor reacții adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică și disfuncția renală.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT și 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. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât și tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleași condiții ca în cazul monoinfecției VHB
- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe și încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C și încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecției virale B.
- Pacienții cu Ag HBs negativ și anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizați și testați pentru reactivarea VHB în caz de creștere a transaminazelor.

6. COINFECTIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

- tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criteriile de inițiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α -2a**
 - Doza recomandată: 180 μ g/săptămână,
 - Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față 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) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB > 1 log₁₀ copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirul la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

7. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie trei situații distincte în coinfecția VHB + VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă și viremie VHD detectabilă
- c. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

Infecție VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la acești pacienți; trebuie evaluați pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luați în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

7.1.a. Terapie în situația în care viremia VHB > 2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecțați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. Terapie în situația în care viremia VHB este detectabila sau nedetectabilă și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație 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 comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecție B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat alfa-2a:**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**
 - Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apare răspunsuri virusologice tardive la pacienții non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 și 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și la pacientul naiv).

7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienți. Se inițiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Tuturor pacienților ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).
- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/immunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți 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 și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN
- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir:**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani

- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN-VHB ≥ 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 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/m²/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 soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- **Tenofovir**

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate \geq 35 kg

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

• **Entecavir**

Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observații:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică
- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și 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 pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 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 conținând interferon

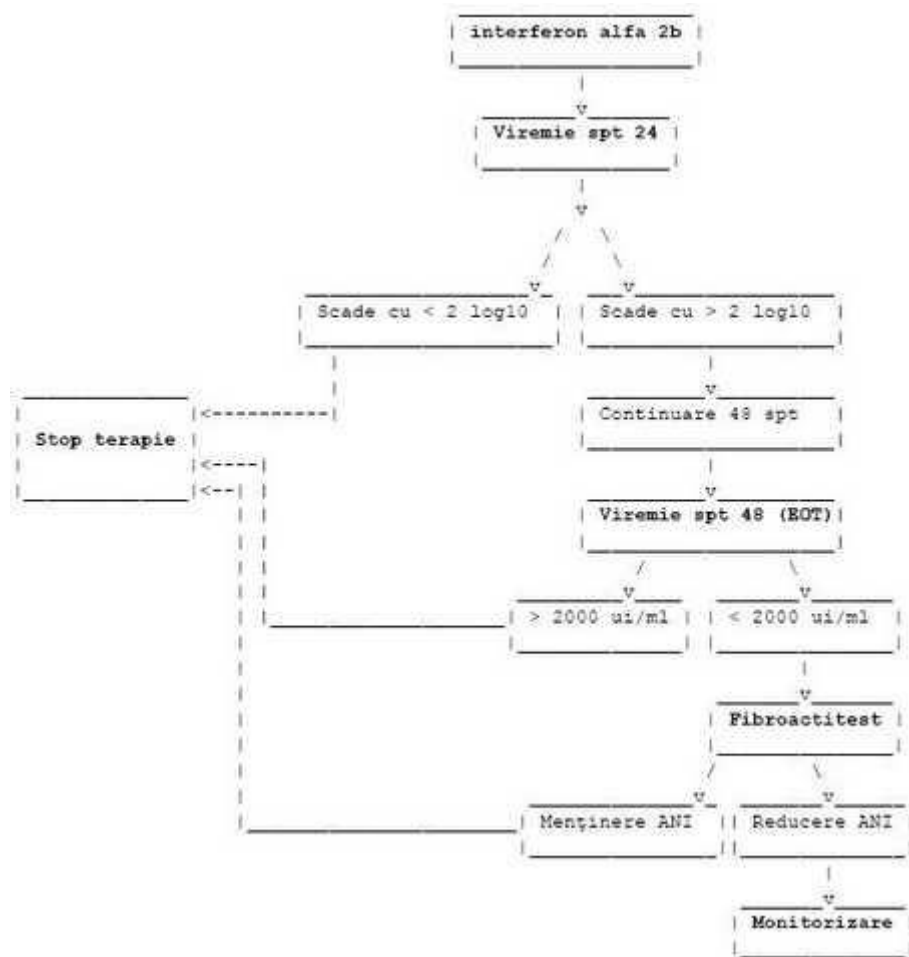


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală și dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFEȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFEȚIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția 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/m²/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 criteriile de inițiere a terapiei antivirale față 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) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

9.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT \geq 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 și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație 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/m²/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 și/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Pacienți cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția grefei.
- Tratamentul antiviral standard indicat este:
- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.

- Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

10.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenți, cu rate reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecției 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 primește o greafă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primește o greafă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

10.2. Pacienți 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 funcție de viremie/clinică

- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

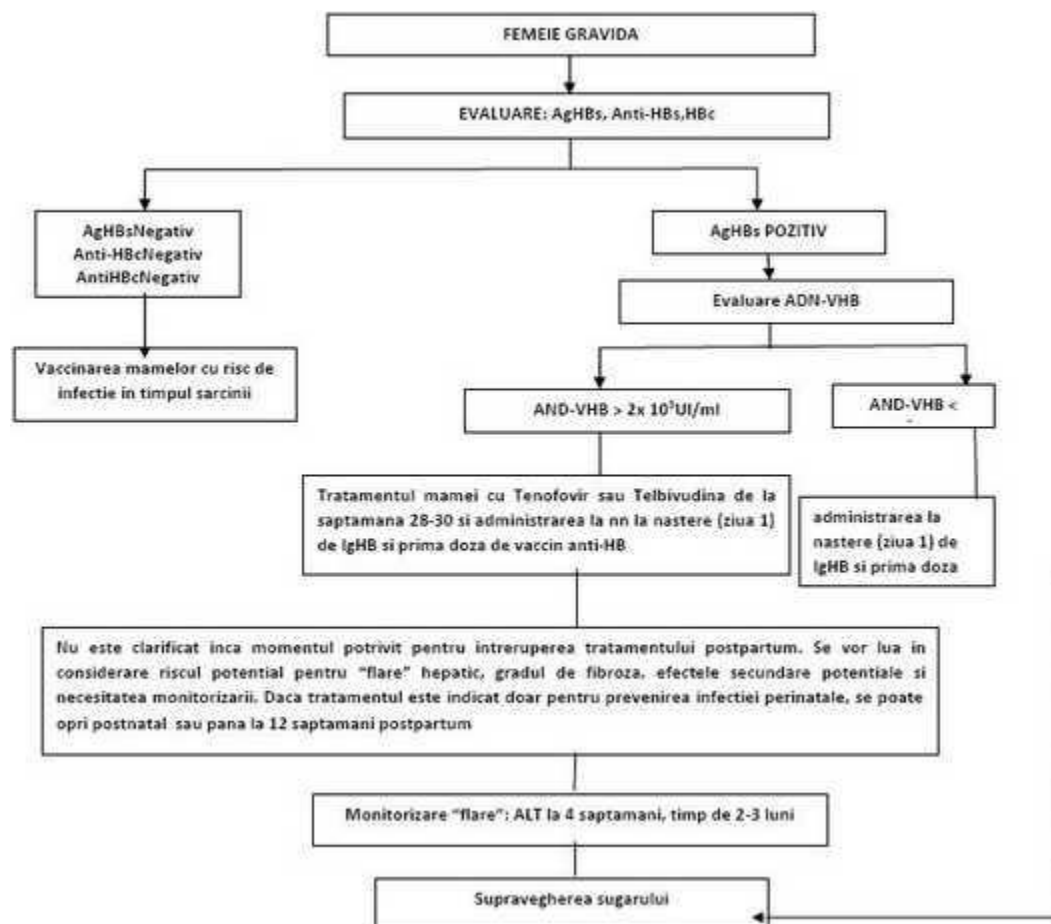
- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV și au factori de risc pentru această infecție trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii și cele fără testare AgHBs inițială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naște;
- Se recomandă screeningul și vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăților tratamentului în timpul gravidității, teratogenității unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilității transmiterii infecției la făt dar și asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecției la femeia gravidă sunt telbivudina și tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranță în sarcină și barierei genetice înalte.

- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză și cu valori normale sau ușor crescute ale ALAT și care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naștere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecției cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT și care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepția.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
 - Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit și 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 infecției la făt:
 - Imunizarea pasivă și activă a nou-născutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare
 - Dacă mama este AgHBs pozitivă și cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) și/sau Ag HBs > 4 log₁₀ UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă și pasivă a nou-născutului la naștere.
 - Medicația antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama dorește să alăpteze sau până la 3 luni după naștere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naștere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
- Toți copiii născuți din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV și vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni și la 6 luni după naștere)
- Copiii născuți din mame AgHBs - pozitive vor fi testați pentru AgHBs și Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECȚIEI CU VHB LA GRAVIDE



12. Medici prescriptori

Inițierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecțioase, nefrologie (doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice), gastroenterologie pediatrică și pediatrie cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripția ulterioară va fi efectuată de către medicul care a inițiat terapia antivirală sau de către un medic specialist de medicina internă

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul specialist de medicina internă sau medicul de familie pot continua prescrierea, în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.

DCI: COMBINAȚIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINAȚII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

I. Indicații:

Combinația naproxen + esomeprazol este indicată la adulți în tratamentul simptomatic al pacienților cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezența a cel puțin unui factor de risc gastro-intestinal.

II. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicațiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârsta > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mică), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecția cu Helicobacter Pylori.

III. Criterii de excludere

- Combinația naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanțele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienți sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficiență hepatică severă (de exemplu Child-Pugh C)
- insuficiență renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir și nelfinavir

IV. Tratament

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

Pacienții trebuie strict monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

OSTEOPOROZA – ACIDUM ALENDRONICUM;** **ACIDUM RISEDRONICUM**;**
ACIDUM ZOLENDRONICUM;** **COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM +**
COLECALCIFEROLUM);** **DENOSUMABUM(Prolia)**;** **TERIPARATIDUM**(original**
si biosimilar)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 21 cod (M003M)

Nota: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) si DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate si nu se prescriu in cadrul Programului national de boli endocrine – tratamentul medicamentos al pacientilor cu osteoporoza

I.INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și creșterea riscului de fractură.

Incidența fracturilor este de 2 – 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de șold apar la bărbați, iar incidența fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creșterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficiență ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de șold parentală, fond etnic, fractură vertebrală clinică sau morfometrică anterioară, fractură anterioară datorată unui traumatism minim (adică fractură osteoporotică anterioară), artrită reumatoidă, fumat curent, consum de alcool (3 sau mai multe băuturi pe zi), densitate minerală osoasă scăzută (DMO), deficiență de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoza, cădere și imobilizare

Un alt factor de risc pentru fractura osteoporotică este utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente, cele mai frecvent implicate fiind glucocorticoizii, anticoagulantele, anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului și agoniștii hormonilor care eliberează gonadotropina.

Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creștere, cu consecințe majore asupra stării de sănătate a populației vârstnice care are un important impact asupra calității vieții pacienților pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social și economic.

Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Îmbunătățirea calității vieții pacienților diagnosticați cu osteoporoză

Evaluarea calității osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinantilor acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepția markerilor turnoverului osos și a determinării densității minerale osoase, în absența unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului de fractură, fiind cunoscut ca standard de aur util atât pentru diagnostic, cât și pentru stabilirea riscului de fractură și monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbțimetria duală cu raze X). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit osteoporoză exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviații standard față de media adultului tânăr de același sex

Definiția OMS a osteoporozei

Normal	Scor T > -1 DS
Osteopenie	Scor T între -1 și -2,5 DS
Osteoporoză	Scor T ≤ -2,5 DS
Osteoporoză severă sau instalată	Scor T ≤ -2,5 DS cu fractură de fragilitate

Stratificarea pacienților în funcție de riscul de fractură- metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică:

Risc foarte crescut de fractură au pacienții cu:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea unui tratament antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T < -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate nu este posibilă sau este alterată major)
- probabilitate foarte mare de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

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

Risc crescut de fractură au următorii pacienți: femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani și unul din următorii factori de risc:

- fractură de fragilitate în antecedente
- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
- scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

Risc scăzut de fractură au pacienții femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani:

- fără fracturi
- cu scor T > -2,5 DS și probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:

- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste
- Toate femeile aflate în postmenopauză:
 - Cu antecedente de fracturi de fragilitate

- Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografic
- În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervențiile farmacologice:
 - Greutate corporală redusă (indice de masă corporală <20 kg / m²)
 - Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
 - Antecedente familiale de fractură osteoporotică
 - Menopauză precoce
 - Fumatul actual
 - Consumul excesiv de alcool
- Osteoporoză secundară
- Bărbați peste 70 ani

Managementul osteoporozei include:

- Măsurile generale privind exercițiul fizic și prevenția căderilor
- Nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D; în cazul afectării funcției renale (pacienți peste 65 de ani, IRC moderată sau severă) este recomandat înlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliți activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)
- Tratament farmacologic.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

1. CRITERII DE INCLUDERE

- a) Pacienți (femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani) diagnosticați cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS
- b) Pacienți cu fractură osteoporotică vertebrală sau de șold
- c) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraț
- d) Pacienți cu scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate mare de fractură majoră osteoporotică (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezența unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut) .

Factorii de risc incluși în calculatorul FRAX sunt următorii, cu definițiile aferente (acestea pot fi accesate și pe pagina FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro>))

Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	>40 ani
Sexul	
IMC (indice de masă corporală)	Calculat în baza înălțimii (cm) și a greutății corporale (kg)
Istoric familial de fractură de șold	Fractura de șold la unul dintre părinți
Fractura de fragilitate în antecedente	Inclusiv fractura vertebrală la radiografie
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5$ mg/zi prednison sau echivalent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent

Consumul de alcool	Mai mult sau egal 3 unități pe zi
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauza precoce, malnutriție cronică, malabsorbție, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

FRAX® estimează o probabilitate la 10 ani de fractură de șold și osteoporotică majoră (șold, coloană vertebrală, humerus sau antebraț). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului și factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau tabelele disponibile pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf
Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul țării noastre (anexa 1).

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):

- examinare clinică completă
- evaluarea factorilor de risc de fractură
 - Determinarea DMO prin DXA
 - Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf) interpretarea acestuia va face în contextul caracteristicilor țării noastre (vezi anexa 1)
- hemoleucograma completă
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, rata filtrării glomerulare, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină; 25 (OH) vitamina D serică
- markerii biochimici ai turnoverului osos în cazuri selectate.

Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

- TSH, fT4
- Parathormon seric
- cortizol liber urinar sau teste adiționale statice și dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului
- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

2. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu contraindicații sau intoleranți la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici – conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză includ:

- **Bifosfonați:** alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat
- **Hormoni peptidici:** teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)
- **Estrogeni** (sub forma de terapie hormonală de menopauză), tibolon (STEAR, pentru femeile aflate în postmenopauză), raloxifen (SERM, pentru femeile aflate în postmenopauză)
- **Anticorpi monoclonali:** Denosumab (Prolia)

Calciul din dietă și suplimentar, precum și vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

Terapii antirezorbtive: bifosfonatii, denosumab(Prolia), estrogenii, STEAR, SERM

Terapie anabolică: teriparatidul

Teriparatidul și denosumabul(Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.

Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcție de stratificarea gradului de risc de fractură (adaptat după Kanis JA, Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):1-12).

	Risc scăzut	Risc crescut	Risc foarte crescut
Măsuri dietetice, calciu, 5lendo D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D
Exerciții fizice	Exerciții fizice adecvate	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor
Tratament	Modificări ale stilului de viață Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM	Terapie antirezorbtivă (bifosfonați, denosumab (Prolia) ¹)	Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia) ¹ , zoledronat, 5lendronate, risedronat)/ Terapie anabolică (teriparatidul ¹) urmată de antirezorbtiv osos

¹Denosumab (Prolia) și teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

IV. CONTRAINDICAȚII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei

V. ATENȚIONARI ȘI PRECAUȚII

Osteonecroza de mandibula (ONM) definită ca prezența osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătății.

Factorii de risc includ afecțiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare și igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament cu agenți anti-rezorbtivi (bifosfonați, denosumab).

Fractura atipică de femur (FAF) definită ca fractura subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaților pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menționat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depășește cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 – 5 ani cu bifosfonați, pacientul este re-evaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu re-evaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase și creșterea riscului de fractură, situație în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.

Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieții unui pacient.

După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonați, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase și a eficacității anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienții trebuie trecuți pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

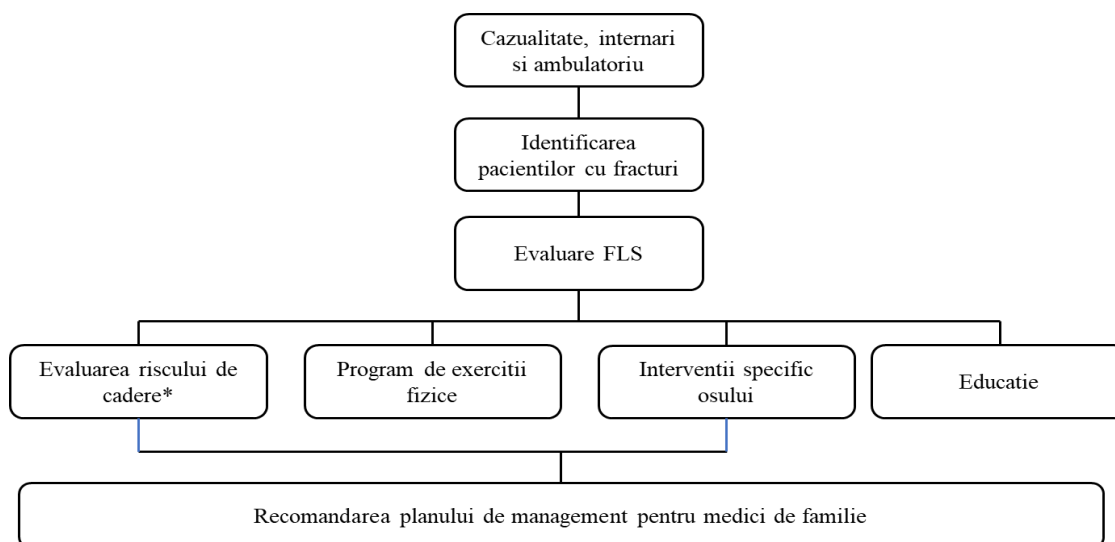
Reevaluările pentru monitorizarea pacienților inițiați pe tratament cu agenți terapeutici antiosteoporotici în cadrul programului național de boli endocrine – vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- **evaluare DXA la 1-2 ani** sau în funcție de decizia medicului curant, de preferat pe același aparat
- analize biochimice – calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoză se face numai prin **DXA**, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigație de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire și tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services – FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei și programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare și gestionare a femeilor și bărbaților în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze și în România, deoarece majoritatea pacienților care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare și tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic și integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare și necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistență primară, departamentul de ortopedie și traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog, etc.



VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condițiile ineficienței terapeutice definite ca:

- apariția unei fracturi de fragilitate după cel puțin un an de tratament
- scor T mai mic comparativ cu cel inițial, cu pierdere de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin

evaluări seriate DXA ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC –least significant changes –modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective) se va schimba produsul, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ținând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei complianțe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului pentru pacienții înrolați în Programul național de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unitățile de specialitate prin care se derulează acest program. Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum și combinații (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie și pe sublista B din anexa la HG nr 720/2008 republicată cu modificările și completările ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe baza de recomandare medicală (în baza scrisorii medicale), situație în care pacientul **nu mai beneficiază de aceste medicamente în cadrul Programului național de boli endocrine.**

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.** Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44.
2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46.
3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622.

Anexa 1

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 295 cod (M03BX04): DCI TOLPERISONUM

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul simptomatic al spasticității după accident vascular cerebral la adulți.

II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT:

Tolperisonul este un medicament care acționează asupra sistemului nervos central. Este indicat pentru tratamentul tonusului musculaturii scheletice crescut patologic după un accident vascular cerebral la adulți.

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICĂȚII:

- Pacienții care suferă de insuficiență renală sau hepatică severe
- Pacienții care au alergii la tolperison, la medicamente care conțin eperison sau la oricare dintre celelalte componente menționate în prospectul medicamentului
- Pacienții care suferă de Miastenia gravis
- Pacienții care alăptează.

IV. TRATAMENT

Deși tolperisonul este un compus cu acțiune centrală, potențialul său de sedare (scădere a atenției) este mic. În cazul administrării concomitente cu alte relaxante musculare cu acțiune centrală, trebuie luată în considerare reducerea dozei de tolperison.

Comprimatele se administrează după mese, cu un pahar de apă. Consumul insuficient de alimente poate reduce efectul tolperisonului.

Dozele recomandate sunt de:

- 1-3 comprimate 50 mg tolperison de trei ori pe zi
- 1 comprimat 150 mg tolperison de trei ori pe zi

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Tolperisonul poate **crește efectele unor medicamente**, cum sunt: tioridazina (antipsihotic), tolterodina (utilizată pentru tratamentul incontinenței urinare), venlafaxina (antidepresiv), atomoxetina (utilizată pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție – ADHD), desipramina (antidepresiv), dextrometorfanul (pentru suprimarea tusei), metoprololul (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale (durerii în piept)), nebivololul (un beta- blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace) și perfenazina (antipsihotic).
- Tolperisonul **mărește efectul acidului niflumic**; de aceea trebuie luată în calcul reducerea dozei de acid niflumic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în cazul administrării concomitente.
- *Reacții de hipersensibilitate*

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul experienței după punerea pe piață a medicamentelor care conțin tolperison au fost reacții de hipersensibilitate. Reacțiile de hipersensibilitate au variat de la reacții ușoare la nivelul pielii la reacții sistemice severe (de exemplu șoc alergic).

Se pare că femeile, pacienții mai în vârstă sau cei tratați concomitent cu alte medicamente (în principal cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS) prezintă un risc mai mare de a prezenta reacții de hipersensibilitate. De asemenea, pacienții cu antecedente de alergie la medicamente, boli sau afecțiuni alergice (cum sunt: atopia, febra fânului, astmul bronșic, dermatita atopică cu nivele mari ale IgE în ser, urticaria) sau cei care suferă în același timp de infecții virale sunt supuși unui risc mai mare de a prezenta reacție alergică la acest medicament.

Primele semne ale hipersensibilității sunt: înroșire a feței, erupție trecătoare pe piele, mâncărime severă la nivelul pielii (cu noduli), respirație șuierătoare, respirație dificilă, cu sau fără umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, dificultate la înghițire, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială mică, scădere rapidă a tensiunii arteriale.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Insuficiență renală

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcției rinichilor și a bolii dumneavoastră pe parcursul tratamentului cu tolperisonul deoarece a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcției ficatului pe parcursul tratamentului cu tolperison deoarece a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la acest grup de pacienți.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă insuficiență renală sau hepatică severe, sau reacții alergice pe perioada tratamentului cu tolperison.

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tolperisonum trebuie inițiat de către un medic în specialitatea neurologie, medicină fizică și de reabilitare și poate fi continuat și de medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.”

DCI DENOSUMAB (PROLIA)

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)

I. Indicații:

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

II. Criterii de includere

- A. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie anti-resorptivă minim 3 ani și care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:
- au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult
 - au scor $T \leq -2,5$ DS și asociază alți 3 factori de risc din tabelul de mai jos*

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

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

- B. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonați este contraindicat, sau există intoleranță la tratamentul cu bisfosfonați;
- C. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonați. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonați și unul dintre cele 2 criterii de mai jos:
- apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la inițierea acestuia

- b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorptiometry=absorbțometrie duală cu raze X), $\geq 5\%$ la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul șoldului total, repetată la ≥ 1 an
- D. Pacienți (femei în postmenopauză) aflați deja în tratament cu denosumab și care, la momentul inițierii tratamentului cu denosumab, respectau indicația compensată și unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă

III. Inițierea tratamentului (documente/investigații):

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

IV. Doze și mod de administrare

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

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

V. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

(lista excipienți: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

VI. Alte precauții și recomandări

- a. Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficiență renală severă), în decurs de două săptămâni după doza inițială.
Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.
- b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai

turnoverului osos revin la nivelul inițial al tratamentului cu denosumab în 18-24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va crește.

- c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanență osoasă mare, pentru a evita creșterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

VII. Monitorizare

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

VIII. Medicii prescriptori

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)

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

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

2. Criterii de includere:

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

3. Criterii de excludere/întrerupere:

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

4. Durata tratamentului:

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

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

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

5. Modalitate de administrare:

Doza recomandată este de **120 mg** administrată sub forma unei **injecții subcutanate unice**, o dată ***la fiecare 4 săptămâni*** la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului. **Suplimentarea cu** cel puțin **500 mg calciu** și **400 UI vitamină D** zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia.

6. Monitorizare:

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

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

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

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

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

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

DCI BUROSUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

INTRODUCERE

Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și **formele genetice** de rahitism hipofosfatic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelurilor de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziția 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.

Burosumab este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)₂ vitamina D.

Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum): Burosumab este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți.

A. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA PACIENȚII ÎNTRE 1-17 ANI

1.A) Scopul tratamentului la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni diformitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcese dentare, tulburările de auz).

1.B) Scopul tratamentului la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1.A) Tratamentul la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1) Copiii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin), **care îndeplinesc criteriile clinice, biologice și radiologice de rahitism hipofosfatic**, definite conform anexelor 1–3.

2) Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

- (1) valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatic (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);
- (2) transmiterea tată-fiu, hipercalcemia sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatic sau osteomalacie indusă tumoral;
- (3) coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatic;
- (4) coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile.

3) Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):

- (1) Viteză de creștere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă și sex sau viteză de creștere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convențională menținerea unei viteze de creștere similare cu cea pretratament după un an de terapie convențională,
și/sau
- (2) Persistența modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3),
și/sau
- (3) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic,
și/sau
- (4) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistente crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni).

Sau:

3') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale:

- (1) Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături),
și/sau
- (2) Apariția nefro-calcinozei.

Sau:

3'') Lipsa de aderență la terapia convențională, în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab

(* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)

- a) **criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială). Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab).
- b) ** radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului(RSS), conform anexei 3.
- c) *calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab.
- d) *calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani.
- e) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate.

- f) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criteriile de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL.

1.B) Tratamentul la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani, al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere

1.B.1 Continuarea tratamentului la pacienții cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată în copilărie/perioada de creștere și al căror tratament a fost inițiat conform protocolului prezent.

Sau

1.B.2. Pacienți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

- (1) Statură mică, istoric de deformări ale membrilor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii).
- (2) Criterii biologice:
 - (a) Hipofosfatemie,
 - (b) Calcemie normală/low normal,
 - (c) Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*),
 - (d) Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase ,
 - (e) Valori normale/ușor crescute ale PTH,
 - (f) Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D,
 - (g) Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)₂ vitamina D,
 - (h) Valoare crescută/la limita superioară a FGF2.
- (3) ±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).
- (4) Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase sau intoleranță la terapia convențională,

Sau

- (4') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale,

Sau

- (4'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

- a) criteriile antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)
- b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)
- c) ecografie renală
- d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab
- e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore
- f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate
- g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criteriile de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,
- h) ortopantomogramă la adolescenții cu abcese dentare recente.

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință*) pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosomabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosomab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSOMAB

Clinic

Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni

Paraclinic și explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2 - 3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosomab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină în spotul de urină	+		
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		
1,25 (OH) ₂ D		+	
25OHD			+
Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi)			+ sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped)
Ecografie renală		în primul an de tratament	după primul an de terapie
Consult stomatologic		+	
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea

			deformărilor la evaluări clinice periodice
--	--	--	--

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex
- Examen FO și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU VÂRSTA ÎNTRE 1-17 ANI DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

I. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic.

II. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

A. La pacienții cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în creștere

În cursul primului an de terapie

- Îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic rahitism la 52 săptămâni

B. La pacienții de maxim 17 ani al căror schelet si-a încheiat etapa de creștere

- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină

III. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii

- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Compliantă inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

PRESCRIPTORI:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatrii cu atestat de endocrino-pediatrie din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

B. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA ADULTI

SCOPUL TRATAMENTULUI

La adulți, scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1. Continuarea tratamentului la adulți cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată până la vârsta de 17 ani al căror tratament a fost inițiat conform protocolului.

Sau

2. Adulți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

a. Statură mică, istoric de deformări ale membrilor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii)

b. Criterii biologice

- Hipofosfatemie
- Calcemie normală/low normal
- Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase
- Valori normale/ușor crescute ale PTH
- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
- Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)₂ vitamina D
- Valoare crescută/la limita superioară a FGF23

c. **±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX)**

d. **Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase

sau

d') Intoleranță la terapia convențională

sau

d'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

- a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)
- b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)
- c) ecografie renală
- d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab)
- e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore
- f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)² vitamina D în cazuri selecționate
- g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criteriile de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,
- h) ortopantomogramă la adulții cu abcese dentare recente

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit **evaluator**.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată la adulți este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză *

*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

- Aceeași parametri cu cei de la inițiere – la 6-12 luni

Paraclinic și explorări complementare

	3 luni	6 luni	Annual
Fosfatemia	la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2 - 3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină	+		
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		
1,25 (OH) ₂ D		+	
25OHD			+
Ecografie renală			+
Consult stomatologic			La nevoie
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice

- Ecografie cardiacă dacă apare HTA
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariția de noi pseudofracturi

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului:

- Compliantă inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

PRESCRIPTORI:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

Anexa 1

CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF

- Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D și calciu.
- Statură mică
- Mers cu baza de susținere largă
- Abcese dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada miciei copilării

Anexa 2

CRITERII BIOLOGICE DE RHF

- Calcemie normală/low normal
- Hipofosfatemie
- Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline
- Valori normale/ușor crescute ale PTH
- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
- Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)₂ vitamina D

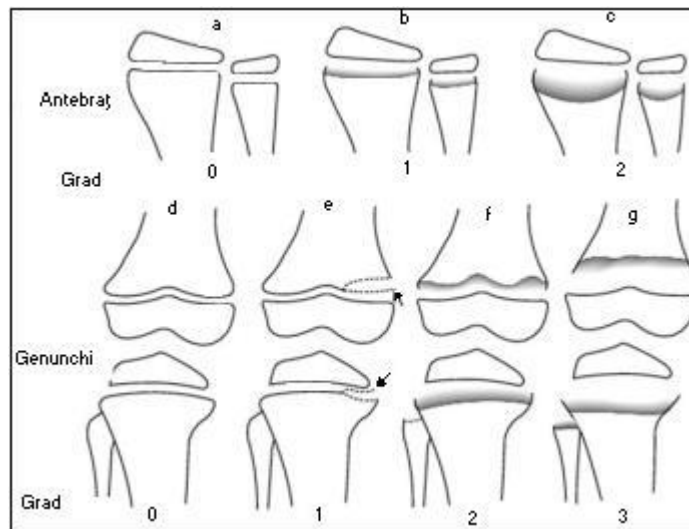
*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

Rata de reabsorbție a fosfatului = $1 - (\text{Ur Ph} \times \text{PICr}) / (\text{UrCr} \times \text{PIPh}) \times 100$

Anexa 3

CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

Definiție grad rahitism radius și ulnă	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
0,5	Hiperluceța marginii metafizei, fără neregularități sau deformări
1	Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă
1,5	Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare
2	Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate
Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius (total maxim = 4 puncte)	
Definiție grad rahitism femur și tibie	
0	Platou de creștere normal, fără semne de rahitism
1	Hiperluceța parțială, marginea netă a metafizei vizibilă
2	Hiperluceța parțială, dispariția marginii nete a metafizei
3	Hipertransparentă completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală
Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de 1/2 din suprafața platoului	
Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte)	



DCI ACIDUM HIALURONICUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 286 cod (M09AX01): DCI ACIDUM HIALURONICUM

Boala artrozică include un *grup heterogen de afecțiuni*, care prezintă simptome și semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular și modificări osoase hipertrofice marginale. *Procesul patogenic afectează întreaga articulație*: cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar și musculatura peri-articulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficiență a întregii articulații. Artroza constituie principala cauză de limitare a activității cotidiene, dar și de handicap fizic, generând un impact major pentru indivizi, serviciile de sănătate și societate: 80% dintre artrozici prezintă un grad de limitare al mobilității, iar 25% dintre aceștia nu-și pot îndeplini nici măcar activitățile cotidiene, boala afectând major calitatea vieții pacienților suferinzi de artroză.

Gonartroza sau artroza genunchiului este extrem de frecventă și este principală cauză de deficit funcțional la nivelul membrului inferior. Cel mai frecvent sunt afectate atât articulația femuro-patelară cât și articulația tibio-femurală medială, afectarea izolată a articulației tibio-femorale laterale fiind mai rară. Durerea este de departe principala manifestare a gonartrozei, ea se caracterizează prin aceea că se agravează odată cu utilizarea articulației, fiind ameliorată de repaus.

Scopurile tratamentului gonartrozei includ controlarea durerii articulare, reducerea dizabilității secundare artralgiei și ameliorarea calității vieții.

I. Indicația terapeutică :

Acidul hialuronic cu administrare intraarticulară este indicat în gonartroză pentru ameliorarea de durată a durerii, la pacientii adulți.

II. Criterii de includere:

pacienți adulți diagnosticați cu gonartroză, care prezintă durere articulară semnificativă.

III. Criterii de excludere:

- stadiile avansate de gonartroză, cu indicație chirurgicală
- afecțiuni reumatismale inflamatorii active, interesând articulația genunchiului
- infecții cutanate sau de parti moi la nivelul genunchiului, infecții articulare, stări septice,
- alte leziuni cutanate la nivelul genunchiului
- tratament anticoagulant
- tratament cu acid hialuronic intraarticular în ultimele 6 luni.

IV. Tratament (doze, mod de administrare)

Conținutul unui flacon (20 mg/2 ml) sau al unei seringi pre-umplute (20 mg/2 ml) trebuie injectat strict intrarticular la nivelul genunchiului afectat, o dată pe săptămână, timp de 5 săptămâni consecutiv (1 ciclu de tratament=5 administrări), utilizându-se o tehnică aseptica de injectare. Ciclul de tratament poate fi repetat la intervale de cel puțin 6 luni.

Înainte de administrarea Acidului hialuronic, dacă este prezent lichid articular, acesta trebuie aspirat prin artrocenteză și examinat cu atenție, pentru a exclude infecțiile bacteriene.

Dacă pacientul prezintă dureri în timpul injectării procedura trebuie întreruptă. Pacientul trebuie sfătuit să nu solicite genunchiul tratat în primele 48 ore după injecție, evitând orice activitate fizică dificilă sau prelungită. Ulterior, pacienții își pot relua treptat activitatea până la nivelul normal.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la hialuronatul de sodiu sau la oricare dintre excipienții preparatului.

VI. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară respectarea unei tehnici corecte de injectare intraarticulară, care trebuie să se desfășoare în condiții de asepsie, pentru evitarea apariției infecției la locul de injectare. O atenție specială trebuie acordată în cazul pacienților cu semne de infecție în apropierea locului de injectare, pentru evitarea apariției artritei bacteriene. Produsul se utilizează numai dacă soluția este clară. Nu se utilizează concomitent cu dezinfectante care conțin săruri cuaternare de amoniu, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezența acestora. Se poate folosi concomitent cu corticosteroizi administrați intra-articular.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacientul trebuie monitorizat pentru evaluarea eficienței terapeutice și apariția unor efecte adverse.

VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Absența beneficiului terapeutic (ameliorarea de durată a durerii articulare asociate gonartrozei) după primul ciclu de tratament cu acid hialuronic intraarticular impune întreruperea tratamentului.

IX. Prescriptori

Tratamentul cu acid hialuronic administrat intraarticular se prescrie și se administrează de către medicii din specialitățile reumatologie, medicina fizică și reabilitare, ortopedie.”

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienților, părinților sau tutorilor legali (în funcție de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului

II. CRITERII DE INCLUDERE*)

- VÂRSTA: pacienți cu vârsta ≥ 2 ani;
- DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienții /părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienții peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerare mai jos).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- VÂRSTA: sub 2 ani;
- GREUTATEA: sub 12 kg;
- DIAGNOSTIC: pacienți cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens (aceștia nu trebuie să primească ataluren);
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienți cu distrofie musculară Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puțin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

- Capacitate vitală forțată <30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrelor superioare Brooke. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;
- Renunțare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Pacienții pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml

de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- Luna a 3-a și a 9-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;
- Luna a 6-a și a 12-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
 - creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
 - tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;
 - Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare): cu determinarea capacității vitale forțate (FVC)
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie, cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fișa clinică inițială (anexa 1).**
2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).
3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani).
4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de

Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENȚIUNE - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză și va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunța imediat Centrul de Expertiză.

Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgență București - Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârsta adultă).

Dosarul de inițiere a tratamentului va conține următoarele documente:

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toți bolnavii să fie luați în evidență la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimțământul informat al părintelui (tutorei legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (Anexa 4 a prezentului protocol);
- bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnat și parafat de un medic specialist/primar genetician;
- evaluarea capacității de deplasare a pacientului (conform fișei de evaluare inițială din Programul Național DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică și cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

Anexa Nr. 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....

Fișa clinică de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic	<input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut/altele (detaliere)*
Adresa	
Telefon, e-mail	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Frați (nume, prenume, vârstă)	
Surori (nume, prenume, vârstă)	
Arbore genealogic	
Antecedente heredocolaterale de boală musculară	<input type="checkbox"/> Pozitive (detaliere) <input type="checkbox"/> Negative
Antecedente personale fiziologice	
DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament)	<input type="checkbox"/> Mers independent achiziționat la vârsta de (luni): <input type="checkbox"/> Dezvoltare cognitivă în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormală <input type="checkbox"/> Limbaj receptiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Limbaj expresiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Comportament în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal
Vârsta la diagnostic	
Instituția unde a fost diagnosticat	

*) copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

ISTORIC ȘI INFORMAȚII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

Caracteristici clinice	DA	NU
Deficit muscular		
Hipertrofie musculară		
Mers pe vârfuri		
Mialgii/crampe		
Mioglobinurie		
Disfuncții cognitive		
Întârziere în DPM		
CK crescute, asimptomatic		

Complicații la anestezie		
Diagnostic prenatal		

- status-ul tratamentului cortizonic:
 - da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
 - nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
 - niciodată
 - necunoscut
- afectare cardiacă
 - da, fără alte detalii (de la vârsta de)
 - aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de)
 - cardiomiopatie (de la vârsta de)
 - nu
 - necunoscut
- ventilație non-invazivă
 - da, tot timpul
 - da, parte din timp
 - nu
- ventilație invazivă
 - da, tot timpul
 - da, parte din timp
 - nu
- primește medicație cardiacă
 - da (detaliere la sfârșitul documentului)
 - nu
 - necunoscut
- chirurgia scoliozei
 - da (la vârsta de)
 - nu
 - necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ș.a.m.d.)
 - da (detaliere)
 - nu
 - necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
 - poate merge independent în prezent
 - nu poate merge fără suport/ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
 - nu
 - o parte din timp (de la vârsta de)
 - tot timpul (de la vârsta de)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
 - da, în prezent (numele medicamentului)
 - nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului)
 - niciodată
 - necunoscut

DATE CLINICE ȘI EXAMEN CLINIC GENERAL

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	

TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc corticoterapie	
--	--

I. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Umeri și membre superioare (Scala Brooke)	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare (Scala Vignos)		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

II. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Alargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor.... /....) (Anexa 3)	
Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL***) (Anexa 3)	

**) această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

***) se va efectua numai la pacienții nonambulatori

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) se va menționa tipul testului efectuat;

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)

ANALIZE UZUALE

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total	
GPT		LDL colesterol	
Uree serică		HDL colesterol	
Creatinină serică		Trigliceride	

TESTE GENETICE

- ca prim test diagnostic: DA; NU
- ca al doilea test diagnostic: DA; NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): DA; NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): DA; NU
- mușchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriiceps, gastrocnemian, alt mușchi)
- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat
- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie
- testare prin metoda Immnoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ

- EKG:

- normal
- anormal (detaliere):.....
- Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

- normală
- anormală
- fracția de ejeție a VS (valoare):
- Data efectuării:

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare):

- capacitate vitală
- volum expirator forțat:%
- Data efectuării:

EVALUARE RUDE

- FRATE/FRAȚI (dacă este cazul):

- Clinică
- CK

Genetică

- SORĂ/SURORI (dacă este cazul)

- Clinică
 CK
 Genetică

- MAMA

- Clinică
 CK
 Genetică

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:
- Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primește tratament:

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Național:

DA NU

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:

DA NU

SE RECOMANDĂ:

ATALUREN - doza:

Medic centru de expertiză:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa Nr. 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....
Departamentul/Secția/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie

Fișa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren

Tip evaluare

Medic curant [] 3 luni, [] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2)

Centrul de expertiză [] 6 luni [] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...

Nume	
Prenume	
Data nașterii	

(ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic clinic	<input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut/altele (detaliere)*
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Vârsta la diagnostic	
Data inițierii tratamentului cu Ataluren	

*) copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie	

INFORMAȚII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:

- da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
- nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
- niciodată
- necunoscut

- afectare cardiacă

- da, fără alte detalii (de la vârsta de)
- aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de)
- cardiomiopatie (de la vârsta de)
- nu
- necunoscut

- ventilație non-invazivă

- da, tot timpul
- da, parte din timp
- nu

- ventilație invazivă

- da, tot timpul
- da, parte din timp
- nu

- primește medicație cardiacă

- da (detaliere la sfârșitul documentului)
- nu
- necunoscut

- chirurgia scoliozei

- da (la vârsta de)
- nu
- necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ș.a.m.d.)
 - da (detaliere)
 - nu
 - necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
 - poate merge independent în prezent
 - nu poate merge fără suport/ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
 - nu
 - o parte din timp (de la vârsta de
 - tot timpul (de la vârsta de
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
 - da, în prezent (numele medicamentului
 - nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului
 - niciodată
 - necunoscut

EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Umeri și membre superioare	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Alargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor ... /....)	

**) această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	

Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) se va menționa tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total****)	
GPT		LDL colesterol****)	
Uree serică		HDL colesterol****)	
Creatinină serică		Trigliceride****)	

****) se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu ataluren

EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:

- normal
- anormal (detaliere):
- Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

- normală
- anormală
- fracția de eiecție a VS (valoare):
- Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an
- evaluare cardiacă la apariția semnelor cardiace (acestea pot fi discrete și nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienții care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creșterii în greutate și al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenție chirurgicală majoră și intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcție de intelect și cooperare):

- capacitate vitală
- volum expirator forțat:%

Data efectuării:

Evaluarea Ambulatorie North Star

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:
- Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primește tratament:
-

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:

Întreruperea tratamentului cu ATALUREN

Medic centru de expertiză/secție/ambulatoriul de specialitate:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Nume:	Data:
Data nasterii:	Examinator:

Activitate	2	1	0	Scor
1. Sta	Sta vertical, linistit si simetric, fara compensare (cu calcaiele plate si picioarele in pozitie neutra) pentru minim 3 secunde	Stand linistit, dar cu un anumit grad de compensare (...pe varfuri sau cu picioarele abduze sau cu fundul blocat in afara/soldul flectat, etc) pentru minim 3 secunde	Nu poate sta linistit sau independent, are nevoia de support (chiar minim)	
2. Merge	Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat	Mers persistent sau obisnuit pe varfuri, incapabil sa ruleze consistent	Pierderea mersului independent – poate folosi orteze de genunchi-glezna-picior sau merge pe distante scurte cu asistenta	
3. Se ridica de pe scaun	Capabil sa se ridice in picioare, pastrand bratele pliate. Pozitia de plecare este cu soldul si genunchii la 90°, picioarele pe podea/ sprijinite pe o cutie step	Cu ajutor din partea coapselor/ impins in scaun/ intoarcere pe burta sau pozitii de start modificate prin largirea bazei	Incapabil	
4. Sta pe un picior - drept	Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc	Incapabil	
5. Sta pe un picior - stang	Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc	Incapabil	
6. Urca pe cutia step – cu dreptul	Pas in fata – nu are nevoie de suport	Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
7. Coboara de pe cutia step – cu dreptul	Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere	Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
8. Urca pe cutia step – cu stangul	Pas in fata – nu are nevoie de suport	Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
9. Coboara de pe cutia step – cu stangul	Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere	Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
10. Ridica capul	In decubit dorsal, capul trebuie sa fie ridicat pe linie mediana. Barbia se misca catre piept	Capul este ridicat, dar prin flexie laterala sau fara flexia gatului (protractie)	Incapabil	
11. Se ridica in sezand	Incepe in decubit dorsal – poate folosi o mana/ brat pentru a se impinge	Folosrste doua brate/ se trage de picioare sau se intoarce catre podea	Incapabil	
12. Se ridica de pe podea	Nu se evidentiaza manevra Gower	Manifesta cel putin una din componentele manevrei Gower descrites – in special se intoarce catre podea si/sau foloseste mana (mainile) pe picioare	a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelor, de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil	

Activitate	2	1	0	Scor
13. Sta pe calcaie	Sta clar doar pe calcaie cu ambele picioare in acelasi timp (se accepta	Flecteaza soldul si ridica doar antepiciorul	Incapabil	

	sa se miste cativa pasi pentru pastrarea echilibrului)			
14. Sare	Cu ambele picioare in acelasi timp, paraseste solul simultan	Picioarele unul dupa altul (evita) sau nu realizeaza complet desprinderea cu ambele picioare in acelesi timp	Incapabil	
15. Sare pe piciorul drept	Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol	Capabil sa intoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea	Incapabil	
16. Sare pe piciorul stang	Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol	Capabil sa intoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea	Incapabil	
17. Alearga (10 m)	Ambele picioare parasesc solul (fara faza se dublu sprijin in timpul alergarii)	„Alergare Duchenne” / mers rapid	Merge	
TOTAL = / 34				

Timpul RFF (de ridicare de la podea): _____, _____

Timpul de alergare/ mers pe 10m: _____, _____

Note:

Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

Nume:	Data testarii: __/__/____
Performanta Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) – Fisa de lucru	

Bratul preferat (folosit la toate testarile): Drept Stang

Extensia cotului ROM: Drept: Stang: exp.: complet = 0°
contractura 10° = -10°

Supinatie ROM: Drept: Complet ¾ ½ ¼ **Stang:** Complet ¾ ½ ¼

Itemul de intrare A – incepeti cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare.
Incercuiți scorul pentru fiecare item.
NU INCLUDETI IN SCORUL TOTAL

Item	Descriere	0	1	2	3	4	5	6
A	Item de intrare	Nicio functie utila a mainii	Poate folosi mana pentru a tine pixul sau pentru a ridica o moneda sau pentru a conduce un scaun rulant electric.	Poate ridica 1 sau 2 maini la gura dar nu poate ridica un pahar ce contine o greutate de 200g la gura.	Poate ridica paharul de plastic ce contine o greutate de 200g la gura folosind 1 sau 2 maini.	Poate ridica simultan ambele brate (la inaltimea umarului cu sau fara compensare) adica cotul indoit sau in extensie.	Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin indoirea coatelor (scurtand circumferinta miscarii/ folosind muschii accesori)	Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc complot, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului.

Pentru itemul A: Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, incepeti cu itemul 1- pe aceasta pagina
 Un scor de 1, 2, incepeti cu itemul 7 de pe pagina 2

Nivel inalt: regiunea umarului

Item	Descriere	0	1	2	Scor
1 Scorul de la Itemul de intrare de mai sus	Abductia umerilor, ambele brate deasupra capului „Ridica-ti bratele prin lateral deasupra capului – incerca sa mentii coatele intinse”	Incapabil	Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin flexia coatelor (cu compensare)	Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc complot, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului.	
2	Ridica ambele brate la inaltimea umarului (coatele la inaltimea umarului) „Ridica-ti bratele la nivelul umerilor”	Incapabil	Poate ridica ambele brate la inaltimea umarului, fie una cate una, fie cu coatele indoite (cu compensare)	Poate ridica ambele coate la inaltimea umarului fara compensare	
3	Flexia umarului la inaltimea umarului (fara greutate) „Intinde mana si atinge mana mea”	Incapabil	Capabil, cu compensare	Capabil, fara compensare	
4	Flexia umarului la inaltimea umarului cu o greutate de 500g „Intinde-ti mana si atinge mana mea”	Incapabil	Capabil sa ridice greutatea de 500g cu compensare	Capabil sa ridice greutatea de 500g fara compensare	

Anexa 4

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE
MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA NIVELUL
GENEI DISTROFINEI (nmDMD)
privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a), cu CI/BI pacient /părinte/tutore legal al copilului cu CNPdiagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conține substanța activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crosprovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 2 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greață, vărsături. Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește

tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomycină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului.

Spuneți medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni și apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză

Duchenne, și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutație non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - așa cum este stipulat în **PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVIILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE** aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și în **REGULAMENTUL** de organizare și funcționare a Comisiei de Experti a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului național de boli rare.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în Sub-Programul Național de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea inițierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și asistenta medicală privind modul de administrare.

Data:
Semnătura:
Părinte/Tutore legal:

Pacient

Semnătura:

Medic curant:

Medic coordonator Centru de Expertiză:

Semnătura:

Semnătura

DCI NUSINERSENUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 220, cod (M09AX07): DCI NUSINERSENUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutații la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experiență în tratarea pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii

A. Pacienți cu AMS Tip I

a. **Obiectivele tratamentului**

Îmbunătățirea funcției motorii și/sau menținerea funcției motorii precum și ameliorarea funcției respiratorii care implică o îmbunătățire funcțională relevantă (evitarea necesității ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și calității vieții copilului.

b. **Criterii de inițiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existența a cel puțin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienți cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situația în care pacientul a avut tratament cu nusinersen și acesta a fost întrerupt iar, după 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutățire semnificativă a funcției motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare,

mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere si nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) tratamentul poate fi reintrodus.

B. Pacienți cu AMS Tip II și Tip III

a. Obiectivele tratamentului

Ameliorarea relevantă a funcției motorii și respiratorii care implică îmbunătățirea calității vieții pacienților.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleție homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existența a cel puțin 2 copii a genei SMN2;
- pacienți simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor ≤ 54 puncte la măsurarea funcției motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienți care au primit tratament cu nusinersen, însă s-a decis întreruperea acestuia, iar la 8 luni de la oprirea tratamentului se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE, dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere si nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) acesta poate fi reintrodus.

Notă: Se consideră că pacienții cu un scor HFMSE al funcției motorii peste 54 puncte nu necesită tratament și vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situația în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

C. Pacienți cu AMS presimptomatici:

a. Obiectivele tratamentului

Realizarea achizițiilor motorii (susținerea capului, achiziția poziției șezânde fără sprijin și a mersului independent), evitarea necesității suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,
- fără simptome clinice,
- existența a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienții cu 4 copii SMN2 vor fi evaluați la fiecare 3-6 luni și tratați la apariția prinelor semne clinice

V. CRITERII DE EXCLUDERE

A. Pacienți cu AMS Tip I

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

- pacienți fără confirmare genetică a bolii AMS,
- pacienți cu mai puțin de 2 copii SMN2,
- pacienți cu AMS tip 0,
- pacienți care necesită ventilație asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante,
- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situații:

- pacienți care necesită ventilație asistate invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante,
- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.
- boala în stadii foarte avansate cu scor ≥ 47 pe scala funcțională Egen care nu au beneficiu clinic și nu ar putea fi stabilizați cu ajutorul tratamentului (pacienți cu activitate funcțională minimă care necesită asistență pentru toate activitățile vieții cotidiene, cu traheostomie, etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obținerii unui beneficiu clinic relevant și nu se consideră că ar putea fi stabilizați cu ajutorul tratamentului.

VI. TRATAMENT

a. Doze și algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie inițiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluție injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 și 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 120 de zile.

În situațiile de forță majoră (catastrofe naturale, război, epidemii, etc) sau alte situații excepționale, ținând cont de bunele practici medicale și siguranța pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări și 14 zile (până la maxim 30 de zile) după a 4-a administrare (date care se regăsesc în

FORMULARUL PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NUSINERSENUM),

- administrările se pot face mai devreme cu maximum 4 zile (perioadă între administrări minim 10 zile) pentru perioada de inițiere (între dozele 1-3), maximum 7 zile (între dozele 3 și 4) și maximum 30 de zile (perioadă între administrări minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,
- în situațiile de mai sus la următoarea administrare pacientul reia calendarul lui prestabilit de injectare, astfel dacă a venit cu 30 de zile înainte de 4 luni injectarea următoare se va face la 4 luni +30 zile, dacă a venit cu o întârziere de 30 zile următoarea injectare se va face după 3 luni.

b. Mod de administrare

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncție lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecție intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecția nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecție sau inflamație. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluție injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

Măsurile speciale:

- poate fi necesară sedarea, în funcție de starea clinică a pacientului;
- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienții cu vârsta mai mică și la pacienții cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +/- culturi.
- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea și administrarea nusinersen conform instrucțiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

Notă: Pacienții tratați cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declarației de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie).

VII. CRITERII DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE

A. Pacienți cu AMS Tip I

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,

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

2. Date despre îngrijirile de suport:

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

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă complete,
- teste de coagulare: INR, TTPa,
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinuria,
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2)
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcției respiratorii

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

c. Alte criterii:

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

B. Pacienți cu AMS tip II sau III

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienții vor fi monitorizați pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariției simptomelor,

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

2. Date despre îngrijirile de suport:

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

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:

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

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (Anexa 2)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente Scalei Funcționale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC și FEV1

c. Alte criterii:

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

C. Pacienți cu AMS presimptomatici

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1)

1. Date generale:

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- examen clinic general și neurologic

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilație asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv
- ventilație mecanică: Da/Nu

Notă: date important de menționat în evoluția pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

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

4. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2);
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcției respiratorii

- suport ventilator: da/nu
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

A. Pacienți cu AMS Tip I

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

- 1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
- 2) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;
- 3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.
- 4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
- 5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul
- 6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la inițierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situațiile următoare:

a. apare o scădere a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (> 16 h/zi ventilație continua sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către profesioniști în sănătate cu experiență în utilizarea lor (medici, kinezoterapeuți).

b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcției motorii (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secțiunea 2). La aceștia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătățire a scorului pe Scala HINE secțiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI-a doze) se va decide oprirea tratamentului.

Notă: Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutățire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului.

În cazul ameliorării, se continuă tratamentul și se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcției motorii față de evaluarea anterioară.

B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

- 1) Nu se produce o îmbunătățire de cel puțin ≥ 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în

considerare suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creștere cu > 2 puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

- 2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcție de rezultatele obținute după încă o nouă administrare și o nouă evaluare la 4 luni.
- 3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare parțială față de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.
- 4) După 2 ani de la inițierea tratamentului nu se obține niciun progres funcțional. În cazul în care apare o înrăutățire semnificativă a situației motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;
- 5) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (> 16 h/zi ventilație continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.
- 6) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
- 7) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;
- 8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.
- 9) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
- 10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrace consimțământul.

C. Pacienții cu AMS presimptomatici

- 1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
- 2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;
- 3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului;
- 4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră);
- 5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrace consimțământul.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialitățile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.

Injecția intratecală se va face de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

ANEXA 1

FISA EVALUARE INITIALA AMIOTROFIE SPINALA

Data:

Nume:

Prenume:

CNP:

Tip AMS:

1. Date generale:

Data apariției simptomelor:

Data diagnosticului:

Diagnostic genetic:

- deleție homozigota /mutație heterozigota compusă gena SMN1
- număr copii SMN2

Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:

Date antropometrice: G=

L=

IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

Curbele de creștere (WHO)

- ascendentă/stationară/descendentă

Respirație paradoxală:

- DA/NU

Scolioză

- DA/NU
- unghi Cobb:

Intervenție chirurgicală pentru scolioză:

- DA/NU
- DATA
- INSTITUȚIA

Retracții musculare:

- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:

Modul de alimentație:

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:

- DA / NU

Kinetoterapie

- DA/NU
- Nr zile/săptămână

Dispozitive ortotice

- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:

- DA/NU

Ventilație asistată:

- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator :

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
 - DA/NU
 - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numărul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)*
- numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)*
- numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiunea a 2-a (EK 2)
- distanța obținută în metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test (6MWT)*
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometria (> 4 ani):
 - FVC:
 - FEV1:

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - in ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive in ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

**FISA EVALUARE FOLLOW-UP
AMIOTROFIE SPINALA**

Data:

Nume

Prenume

CNP:

Tip AMS:

Numar injectare:

Reactii adverse :

- DA/NU
- Descriere

1. Date generale:

Data apariției simptomelor:

Data diagnosticului:

Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:

Date antropometrice: G= L= IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

Curbele de creștere (WHO)

- ascendenta/stationara/descendenta

Respirație paradoxală:

- DA/NU

Scolioză

- DA/UN
- unghi Cobb:

Interventie chirurgicala pentru scolioza:

- DA/NU
- DATA
- INSTITUTIA

Retractii musculare:

- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:

Modul de alimentație:

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:

- DA / NU

Kinetoterapie

- DA/NU
- Nr zile/sapatamana

Dispozitive ortotice

- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:

- DA/NU

Ventilație asistată:

- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator :

- Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului
- hemoleucogramă complete
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinuria
- ASTRUP
- proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului**a. Evaluarea funcției musculare:**

- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
 - DA/NU
 - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numărul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)*
- numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith FunctionalMotor Scale - Expanded (HFMSE)*

- numărul de puncte aferente scalei Clasificarii Egen Versiunea a 2-a (EK 2)
- distanța obținută în metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometria (> 4 ani):
 - FVC:
 - FEV1

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - în ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

ANEXA 2

Scala dezvoltare motorie pe etape (WHO)

Descriere	Da pana in prezent (varsta- an, luna)	Niciodata	Da, dar a pierdut-o (varsta- an, luna)
Sustine capul			
Se rostogoleste			
Sta in sezut independent			
Se taraste			
Mentine ortostatismul cu ajutor			
Mentine ortostatismul independent			
Merge cu ajutor			
Merge independent			

SCALA CHOP INTEND

Nume:

RM:

Data examinarii:

masa:

Data nasterii:

BIPAP SHR/zi _____ SHR fara BIPAP la testare _____

Diagnostic:

Varsta gestationala:

Timpul de la ultima

Ora examinarii:

Starea de sanatate actuala: IACRS Sonda nazogastrica

Punct	Pozitie	Procedura de testare	Raspuns evaluat		Scor		
1 Miscarea spontana (extremitatea superioara)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul	Miscarea antigravitationala a umarului (coatele desprinse de suprafata de contact)	4	Stg.	Partea cea mai buna: Stare:	
			Miscare antigravitationala active (mana si antebratul desprinse de suprafata de contact)	3			Dr.
			Miscarea articulatiei pumnului	2			
			Miscarea degetelor	1			
			Nici o miscare a membrilor	0			
2 Miscarea spontana (extremitatea inferioara)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul	Miscarea antigravitationala a soldului (picioarele si genunchii desprinsi de suprafata de contact)	4	Stg.	Partea cea mai buna: Stare:	
			Miscarea antigravitationala de adductie a soldului/ rotatie interna (genunchii desprinsi de suprafata de contact)	3			Dr.
			Miscare activa a genunchilor cu eliminarea gravitatiei	2			
			Miscarea gleznelor	1			
			Nici o miscare a membrilor	0			
3 Strangerea cu mana	Decubit dorsal	Forta de strangere: puneti degetul in palma si ridicati pana cand umarul se desprinde de pe suprafata; observati cand copilul slabeste strangerea. Puteti folosi jucarii cu diametru asemenator pentru copiii mai mari.	Mentine strangerea cu mana, cu umarul desprins de pat	4	Stg.	Partea cea mai buna: Stare:	
			Mentine strangerea, cu cotul desprins de pat (umerii pe suprafata)	3			Dr.
			Mentine strangerea, cu antebratul desprins de pe suprafata (cotul sustinut pe suprafata)	2			
			Mentine strangerea doar fara tractiune	1			
			Nu poate mentine strangerea	0			
4 Capul in pozitie mediana cu stimularea vizuala *	Decubit dorsal, capul pe linie mediana	Stimularea vizuala este oferita cu ajutorul unei jucarii. Daca capul este mentinut pe linie mediana timp de 5 secunde: Pozitionati capul in rotatie maxima si aplicati stimulul vizual pentru a incuraja intoarcerea	Revine de la rotatia maxima pe linie mediana.	4	Stg > Dr.	Partea cea mai buna: Stare:	
			Intoarce capul partial pana la linia mediana	3			Dr > Stg.
			Mentine pozitia mediana pentru 5 sec. sau mai mult	2			
			Mentine pozitia mediana mai putin de 5 secunde	1			
			Capul cade in lateral, nu incearca sa revina pe median.	0			

		capului pe median.				
5 Adductorii soldului	Decubit dorsal, fara scutec	Coapsele flectate si adduse. Picioarele departate la nivelul soldurilor, coapsele paralele, genunchii usor departati.	Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului > 5 sec sau ridica picioarele de pe suprafata.	4	Stg.	Partea cea mai buna: Stare:
			Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului intre 1-5 sec.	2		
			Nicio incercare de a mentine genunchii desprinsi de pe suprafata	0		
6 Rotirea: provocata de la picioare *	Decubit dorsal (bratele lateral), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata.	1. Apucati partea inferioara a coapsei copilului, flectati soldul si genunchiul si aduceti peste linia mediana, aducand pelvisul vertical, mentineti tractiunea si opriti-va in aceasta pozitie. 2. Daca copilul se rostogoleste, aplicati tractiune pe diagonala la 45° si opriti-va pentru a permite copilului sa incerce sa deroteze corpul.	Cand este aplicata tractiunea la sfarsitul manevrei, se roteste pe burta cu redresarea laterala a capului.	4	La Stg.	Partea cea mai buna: Stare:
			Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterala a capului, eliberand bratul incarcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea.	3		
			Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se roteste spre lateral, bratul vine in fata corpului	2		
			Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se intoarce lateral. Bratul ramane in spatele trunchiului	1		
			Pelvisul este ridicat pasiv de pe suprafata de sprijin	0		
7 Rotirea: provocata de la brate *	Decubit dorsal (bratele lateral), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata.	1. Tineti copilul de cot, miscati-l spre umarul opus, mentineti tractiunea asupra membrului si opriti-va cu umerii vertical, permiteti copilului sa deroteze. 2. Daca pelvisul ajunge la vertical, continuati sa aplicati tractiune.	Se roteste pe burta cu redresarea laterala a capului.	4	La Stg.	Partea cea mai buna: Stare:
			Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterala a capului; trebuie sa elibereze complet bratul incarcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea.	3		
			Se roteste spre lateral, piciorul vine in adductie, aducand pelvisul vertical.	2		
			Capul se intoarce spre lateral, umarul si trunchiul se ridica de pe suprafata de sprijin.	1		
			Capul se intoarce spre lateral; corpul ramane moale sau umarul se ridica pasiv.	0		
Punct	Pozitie	Procedura de testare	Raspuns evaluat		Scor	
8 Flexia umarului si a cotului si abductia orizontala.	Decubit lateral, bratul de sus sprijinit pe corp, extensie umar si flexie cot de 30° (fixati bratul de jos daca e necesar)	Prezentati rapid o jucarie la lungimea bratului in dreptul umarului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana)	Ridica mana de pe suprafata cu miscarea antigravitacionala a bratului	4	Stg.	Partea cea mai buna: Stare:
			Capabil sa flecteze umarul la 45° , fara miscare antigravitacionala a bratului.	3		
			Flexeaza cotul dupa ce bratul cade de pe corp.	2		
			Capabil sa ridice bratul de pe corp.	1		
			Nicio incercare	0		
			Abduce sau flexeaza umarul la 60°	4		Partea

9 Flexia umarului si a cotului	Sezand in poala sau pe o suprafata, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie)	Oferiti stimulul pe linie mediana si la nivelul umarului, la lungimea bratului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana)	Abduce sau flexeaza umarul la 30°	3	Stg. Dr.	cea mai buna: Stare:
			Orice flexie sau abducte a umarului	2		
			Flexeaza doar cotul	1		
			Nici o incercare de a ridica bratul	0		
10 Extensia genunchiului	Sezand in poala sau la marginea suprafetei, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie), coapsele paralele cu solul	Gadilati suprafata plantara a piciorului sau ciupiti usor degetul mare	Extinde genunchiul > 45°	4	Stg. Dr	
			Extinde genunchiul intre 15°- 45°	2		
			Orice extensie vizibila a genunchiului	1		
			Nici o extensie vizibila a genunchiului	0		
11 Flexia soldului si dorsiflexia piciorului	Tineti copilul sprij de corpul dvs cu picioarele libere, cu fata spre exterior. Sustineti copilul la niv abdomen, cu capul asezat intre bratul dvs si torace	Strangeti piciorul sau ciupiti usor degetul mare	Flexia soldului sau genunchiului > 30°	4	Stg. Dr	
			Orice flexie de sold sau genunchi	3		
			Doar dorsiflexia gleznei	2		
			Nicio miscare active a soldului, genunchiului sau gleznei	0		
12 Controlul capului *	Sezand cu sprijin la umeri si trunchiul drept	Puneti copilul in sezand rotund cu capul drept si support dat la nivelul umerilor (in fata si in spate) (puteti amana scorul 1 si 4 pana la finalul testului)	Ridica capul vertical din flexie si il intoarce stg-dr	4		
			Mentine capul drept >15 sec (oscilatii cap=scor 2)	3		
			Mentine capul pe median >5 sec cu capul inclinat pana la 30° in flexie sau extensie	2		
			Ridica sau roteste capul activ, din flexie, de 2 ori in 15 sec (nu luati in considerare daca miscarea se face o data cu respiratia)	1		
			Niciun raspuns, capul atarna.	0		
13 Flexia cotului. Eval cu item 14	Decubit dorsal	Raspunsul la tractiune: trageți copilul in sezand cu extensia bratelor la un unghi de 45°, pana in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata	Flexeaza cotul	4	Stg. Dr	
			Contractie vizibila a bicepsului, fara flexia cotului	2		
			Nici o contractie vizibila	0		
14 Flexia gatului. Evaluati cu item 13	Decubit dorsal	Raspunsul la tractiune: tineti in pozitie mediana articulatia pumnului, la nivel proximal, umarul la 45°, pana	Ridica capul de pe pat	4		
			Contractia vizibila a muschiului SCM	2		
			Nicio contractie musculara	0		

		in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata				
15 Extensia capului/ gatului (Landau)	Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior	Stimulati de-a lungul coloanei vertebrale, de la gat pana la sacru. Cand axul coronal al capului e paralel cu suprafata patului = 0° (orizontal)	Extinde capul in plan orizontal sau deasupra	4		
			Extinde capul partial, dar nu in plan orizontal	2		
			Nu face extensia capului	0		
16 Incurbarea spinal (Galant)	Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior	Stimulati paravertebrali toracolombari pe dreapta si apoi pe stanga sau gadilati abdomenul sau piciorul sau inclinati copilul cu includerea reflexului Galant. Pentru copii de peste 10 kg genunchii si capul pot fi atinse.	Misca pelvisul catre partea stimulata	4	Stg.	
			Contractii musculare paravertebrale vizibile	2		
			Nici un raspuns	0		
Scor total, cel mai bun scor inregistrat pe fiecare parte pentru fiecare item (maxim 64 de puncte):						

**Adaptat dupa Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.*

Contracturi

Stg. Dr Flexia genunchiului

Stg. Dr. Flexia plantară a gleznei (Genunchiul se extinde <20 de grade)

Stg. Dr. Miscarea de adductie a soldului Stg. Dr. Contractura BIT

(Notati daca piciorul nu se poate roti si aduce pentru a atinge suprafata in pozitie de decubit dorsal)

Stg. Dr. Elongarea umarului

Stg. Dr. Flexia cotului

Stg. Dr. Rotatia gatului

Stg. Dr. Flexia laterala a gatului

Plagiocefalie Curbatura fixa a coloanei vertebrale

Evaluarea starii comportamentale (Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984):

Starea 1 Somn profund

Starea 2 Somn usor

Starea 3 Somnoros sau semi-adormit





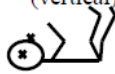

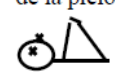
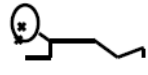


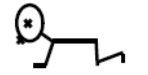
Starea 4 Alert, cu privirea vie

Starea 5 Ochii deschisi, activ

Starea 6 Plans

HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION

(HINE) – SECTIUNEA 2 – ETAPELE MOTORII

	0	1	2	3	4	SCOR
Controlul capului	Incapabil sa mentina capul in pozitie verticala (normal < 3 luni)	Balanseaza (normal la 4 luni)	Tot timpul mentinut in pozitie verticala (normal la 5 luni)			
Sezand	Nu poate sta in sezand	Sta cu sprijin la sold  (normal la 4 luni)	Se sprijina  (normal la 6 luni)	Sta stabil  (normal la 7-8 luni)	Pivoteaza (se rotește)  (normal la 9 luni)	
Prinderea voluntara	Nu prinde	Foloseste toata mana	Index si police, dar cu prindere imatura	Prinderea pensa		
Abilitatea de a lovi cu picioarele (in decubit dorsal)	Nu loveste cu picioarele	Loveste orizontal, fara a ridica picioarele	Loveste in sus (vertical)  (normal la 3 luni)	Atinge piciorul  (normal la 4-5 lu)	Atinge degetele de la picioare  (normal la 5-6 lu)	
Rostogolire	Nu se rostogoleste	Se rostogoleste pe o parte (normal la 4 luni)	De pe burta pe spate (normal la 6 luni)	De pe spate pe burta (normal la 6 luni)		
Tarare	Nu ridica capul	Pe coate  (normal la 3 luni)	Pe mana intinsa  (normal la 4 luni)	Tarare plata pe abdomen  (normal la 8 luni)	Tarare pe maini si genunchi  (normal la 10 lu)	
Ortostatism	Nu isi sustine greutatea	Sustine greutatea (normal la 4 luni)	Sta cu sprijin (normal la 7 luni)	Sta fara ajutor (normal la 12 lu)		
Mers		Topaie/sare (normal la 6 luni)	Merge lateral (merge tinandu-se) (normal la 12 luni)	Merge independent (normal la 15 lu)		

Scor total: / 26

SCALA HAMMERSMITH EXTINSA (HFMSE)

Nume:

Data nasterii:

Data evaluarii:

Timpul pt completarea testului:

Data chirurgiei spinale:







Evaluator:

Incercuiți cel mai mare nivel de mobilitate independenta

LDC = limitat de contracture

Nici unul - Se rotește - Se taraste pe fese - Se taraste/Merge in patru labe - Merge cu carje/
cadru/ cadru cu roti - Merge cu OGGP/OGP - Merge independent

Comentariu:.....

Test	Instructiuni	2	1	0	L D C	S =	Comentarii S= scor
<p>1. Pozitia sezanda pe suport/ scaun.</p> <p>Poate fi la marginea suportului sau pe suport/podea</p> <p>a. Notati cel mai bun rezultat</p>	<p>a. <i>Poți sta în șezut pe masa de tratament/scaun, fără să te sprijini pe mâini, până număr la 3? (Fără sprijin la spate/labele picioarelor +/- sprijin)</i></p>	<p>Poate sta în șezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste</p>	<p>Are nevoie să se sprijine pe o mână pentru a-și menține echilibrul timp de 3 secunde</p>	<p>Are nevoie să se sprijine pe ambele mâini pentru a-și menține echilibrul</p> <p>Nu poate sta în șezut</p>			<p>b. Elementul 1 Postura predominantă a coloanei vertebrale</p> <p>c.</p> <p>d. </p> <p>e. </p> <p>f. </p> <p>g.</p> <p>h.</p> <p>i. Postura predominantă a picioarelor</p> <p>j. </p> <p>k. </p> <p>l. </p> <p>m.</p> <p>n.</p> <p><i>Încercuiți postura predominantă a coloanei vertebrale și cea a picioarelor</i></p>
<p>2. Poziție șezândă cu picioarele întinse</p> <p>Picioarele întinse = genunchii pot fi flexați, rotulele îndreptate în sus, gleznelor departate la</p>	<p><i>Poți sta în șezut pe podea/masa de tratament, fără să te sprijini pe mâini, cu picioarele drepte, până număr la 3?</i></p>	<p>Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde</p>	<p>Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte sprijinindu-se într-o mână timp de 3 secunde</p>	<p>Poate să șadă cu picioarele întinse sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde</p> <p>Sau nu poate să șadă cu picioarele întinse</p>			

< 10 cm între ele							
3. O mână pe cap în poziție șezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	<i>Poți duce o mână pe cap fără să îți îndoi gâtul ?</i>	Poate să ducă o mână pe cap. Capul și trunchiul rămân stabile	Poate duce mâna pe cap doar dacă își flexează capul	Nu-și poate duce mâna la cap nici dacă folosește mișcări ale capul și trunchiului			Dr / Stg
4. Două mâini pe cap în poziție șezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	<i>Poți duce ambele mâini pe cap în același timp fără să-ți îndoi gâtul ?</i>	Poate pune ambele mâini pe cap, brațele nu ating părțile laterale. Capul și trunchiul rămân stabile	Poate pune mâinile pe cap, dar numai prin flexie a capului sau prin înclinare laterală sau prin mișcarea de catarare a mâinilor în sus sau prin punerea lor pe rând	Nu poate pune ambele mâini pe cap			
5. Rotire din decubit dorsal în decubit lateral	<i>Te poți roti pe o parte în ambele direcții? Încearcă să nu-ți folosești mâinile</i>	Poate să facă o jumătate de rotire din decubit dorsal în ambele părți	Poate să facă o jumătate de rotire doar în partea dreaptă sau în cea stângă	Nu poate să facă o jumătate de rotire în nicio parte			Umerii perpendiculari pe podea. Trunchiul și șoldurile aliniat la corp
Test	Instructiuni	2	1	0	L D C	S =	Comentarii S= scor
6. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre dreapta	<i>Te poți roti de pe burtă pe spate în ambele direcții?</i>	Se întoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre dreapta	Se întoarce în poziție de decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage	Nu se poate întoarce în decubit dorsal			
7. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre stânga		Se întoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre stânga	Se întoarce în decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage	Nu se poate întoarce în decubit dorsal			
8. Rotire din decubit	<i>Te poți roti de</i>	Se întoarce în poziție de	Se întoarce în poziție de	Nu se poate întoarce în			

dorsal în decubit ventral spre dreapta	<i>pe spate pe față în ambele direcții?</i>	decubit ventral cu brațele libere spre dreapta	decubit ventral împingand/ tragandu-se în brațe	decubit ventral			
9. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre stânga		Se întoarce în poziție de decubit ventral cu brațele libere spre stânga	Se întoarce în poziție de decubit ventral împingand/ tragandu-se în brațe	Nu se poate întoarce în decubit ventral			
10. Din poziție șezândă în poziție întinsă	<i>Te poți întinde în mod controlat din poziție șezândă?</i>	Se poate întinde în culcat în mod controlat, prin lateral sau folosindu-se de haine	Se poate întinde prin cădere în față și rotire către lateral	Nu poate sau cade			
11. Sprijinire pe antebrățe	<i>Te poți sprijini pe antebrățe și să rămâi așa până număr la 3?</i>	Poate să se sprijine pe coate, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
12. Ridicarea capului din decubit ventral	<i>Îți poți ridica capul, ținând brațele în lateral, până număr la 3?</i>	Poate să-și ridice capul în decubit ventral, cu brațele jos pe langa corp, timp de 3 secunde	Își ridică capul cu brațele poziționate înaintea, timp de 3 secunde	Nu poate			
13. Sprijinire pe brațele întinse	<i>Te poți sprijini cu brațele întinse până număr la 3?</i>	Poate să sprijine pe brațele întinse, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	Poate să sprijine pe brațele întinse, dacă este poziționat, timp de 3 secunde	Nu poate			
14. De la poziția întinsă în poziția șezândă	<i>Poți trece din poziția întinsă în poziția șezândă fără să te răsucești pe burtă?</i>	Poate, cu redresare prin lateral	Se întoarce în decubit ventral sau către podea	Nu poate			

15. Statul în patru labe	<i>Te poți așeza pe mâini și genunchi cu capul sus și să stai așa până număr la 3?</i>	Poate sta în patru labe - capul sus timp de 3 secunde	Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
16. Deplasare în patru labe	<i>Te poți deplasa în față în patru labe?</i>	Poate să se deplaseze în patru labe în față - mișcă toate cele patru membre de două sau mai multe ori	Mișcă toate cele patru membre o singură dată	Nu poate			
Test	Instructiuni	2	1	0	L D C	S =	Comentarii S= scor
17. Ridicarea capului din decubit dorsal	<i>Îți poți ridica capul și să te uiți la degetele de la picioare cu brațele încrucișate până număr la 3?</i>	În decubit dorsal, capul trebuie să se ridice pe linia mediană. Bărbia se deplasează către piept. Menține poziția timp de 3 secunde	Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului. Menține poziția timp de 3 secunde	Nu poate			
18. Poziția în picioare cu sprijin	<i>Poți sta în picioare sprijinindu-te cu o mână până număr la 3?</i>	Poate sta în picioare sprijinindu-se cu o mână timp de 3 secunde	Poate sta în picioare cu sprijin minim la nivelul trunchiului (nu al șoldului) timp de 3 secunde	Poate sta sprijinindu-se pe mână, având nevoie și de sprijin suplimentar la nivel genunchiului/șoldului, timp de 3 secunde Sau nu poate			
19. Poziția în picioare fără sprijin	<i>Poți sta în picioare fără a te sprijini de nimic până număr la 3?</i>	Poate sta în picioare în mod independent peste 3 secunde	Stă în picioare în mod independent timp de 3 secunde	Stă în picioare doar scurt timp (mai puțin de 3 secunde)			

				Sau nu poate			
20. Pășire	<i>Poți merge fără niciun ajutor sau aparat de susținere? Arată-mi!</i>	Poate face peste 4 pași fără ajutor	Poate face 2-4 pași fără ajutor	Nu poate			
21. Flexia șoldului drept în decubit dorsal	<i>Îți poți aduce genunchiul drept la piept?</i>	Se obține flexia completă a șoldului	Inițiază flexia șoldului drept și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil)	Nu poate			
22. Flexia șoldului stâng în decubit dorsal	<i>Îți poți aduce genunchiul stâng la piept?</i>	Se obține flexia completă a șoldului	Inițiază flexia șoldului stâng și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil)	Nu poate			
23. Din poziție înalta pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul drept	<i>Îți poți ridica genunchiul stâng astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele, și să rămâi așa până număr la 10?</i>	Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Mentine standul pe un genunchi, sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde	Nu poate			
24. Din poziție înalta pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul stâng	<i>Îți poți ridica genunchiul drept astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele, și să rămâi așa până număr la 10?</i>	Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Mentine standul pe un genunchi sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde	Nu poate			
Test	Instrucțiuni	2	1	0	L D C	S =	Comentarii S= scor
25. Din poziție înalta pe	<i>Te poți ridica în picioare din această poziție,</i>	Poate, fara ajutorul brațelor	Poate transfera greutatea de	Nu poate			

genunchi, în poziția în picioare, pornind cu piciorul stâng	<i>pornind cu piciorul stâng, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație</i>		la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe)			
26. Din poziție înaltă pe genunchi în poziția în picioare, pornind cu piciorul drept	<i>Te poți ridica în picioare din această poziție, pornind cu piciorul drept, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație</i>	Poate, fara ajutorul brațelor	Poate îndepărta greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe)	Nu poate		
27. Din poziția în picioare în poziția șezândă	<i>Te poți așeza pe podea, în mod controlat? Încearcă să nu-ți folosești brațele!</i>	Poate să se așeze fără a folosi brațele și fără a se prăbuși	Se așază pe podea dar își folosește brațele sau se prăbușește	Nu poate		
28. Ghemuire	<i>Te poți ghemui? Imaginează-ți că te așezi pe un scaun foarte jos</i>	Efectuează ghemuirea fara ajutorul bratelor (flexează șoldurile și genunchii la cel puțin 90°)	Inițiază ghemuirea (peste 10%), foloseste sprijinul pe brațe	Nu poate iniția		
29. Salt în față 30 cm	<i>Poți sări cât mai mult, cu ambele picioare, de la această linie până la cealaltă?</i>	Sare cel puțin 30 cm, cu ambele picioare simultan	Sare între 5 și 27,5 cm, cu ambele picioare simultan	Nu poate sări cu ambele picioare simultan.		
30. Urcarea treptelor folosind balustrada	<i>Poți urca pe trepte? Te poți folosi de o balustrada</i>	Urcă 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ	Urcă 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păși	Nu poate urca 2 trepte folosind o balustradă		
31. Coborârea treptelor folosind balustrada	<i>Poți coborî pe trepte? Te poți folosi de o balustrada</i>	Coboră 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ	Coboră 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păși	Nu poate coborî 2 trepte folosind o balustradă		
32. Urcarea treptelor fără a	<i>Poți urca pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada</i>	Urcă 4 trepte cu brațele libere și	Urcă 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod	Nu poate urca 2 trepte cu brațele libere		

folosi balustrada		pășind alternativ	de a pași			
33. Coborârea treptelor fără a folosi balustrada	<i>Poți coborî pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada</i>	Coboară 4 trepte cu brațele libere și pășind alternativ	Coboară 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod de a pași	Nu poate coborî 2 trepte cu brațele libere		
SCOR		Rezultate de 2 =	Rezultate de 1 =	Rezultate de 0 =	TOTAL =	/66

TESTUL DE MERS 6 MINUTE (6MWT)

Subiect:	Data testului (zz/ll/aa): __/__/__
Evaluator:	

Lista de verificare pre-test:	Da	Nu	Nu se aplica
1. Pacientul poarta incaltaminte adecvata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Pacientul nu poarta nicio orteza deasupra gleznei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Subiectul s-a odihnit timp de 10 minute ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. KT a demonstrat mersul?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Asistentul „urmaritor” este considerat competent de catre KT?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. A fost oferita oportunitatea de a merge la baie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Raspunsurile 1- 6 trebuie sa fie da pentru a continua cu 6MWT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Care este locatia testului?			

Locatie =			
Este aceeași locație ca la testele anterioare?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Care este suprafața podelei? Suprafața podelei =			
Pacientul poartă talonete adăugate în pantofi? Descrieți	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tipul inserției =			
Aceasta este o repetare a testului pentru că primul test a fost nevalid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nr	Distanța (M)	Timpul (m:ss)	Nr	Distanța (M)	Timpul (m:ss)	DETALII DESPRE CADERE		
							Timpul caderii (m:ss)	Timpul revenirii (m:ss)
0	0	0:00	20	500	_ : _ _	Caderea A	_ : _ _	_ : _ _
1	25	_ : _ _	21	525	_ : _ _	Caderea B	_ : _ _	_ : _ _
2	50	_ : _ _	22	550	_ : _ _	Caderea C	_ : _ _	_ : _ _
3	75	_ : _ _	23	575	_ : _ _	Caderea D	_ : _ _	_ : _ _
4	100	_ : _ _	24	600	_ : _ _	Pacientul a căzut în timpul testului? Dacă da, vă rog să furnizați detalii în	<input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu	
5	125	_ : _ _	25	625	_ : _ _			
6	150	_ : _ _	26	650	_ : _ _			
7	175	_ : _ _	27	675	_ : _ _			

							tabelul de mai sus.	
8	200	_ : _ _		28	700	_ : _ _	NOTITE:	
9	225	_ : _ _		29	725	_ : _ _		
10	250	_ : _ _		30	750	_ : _ _		
11	275	_ : _ _		31	775	_ : _ _		
12	300	_ : _ _		32	800	_ : _ _		
13	325	_ : _ _		33	825	_ : _ _		
14	350	_ : _ _		34	850	_ : _ _		
15	375	_ : _ _		35	875	_ : _ _		
16	400	_ : _ _		36	900	_ : _ _		
17	425	_ : _ _		FIN	---	_ : _ _		
18	450	_ : _ _						
19	475	_ : _ _						

**MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU
AMS
(RULM)**

<p>Data evaluarii: □□/□□/□□□□ Z Z L L A A A A</p> <p>Bratul preferat: □ Drept □ Stang □ Ambidextru</p> <hr/> <p>Contractura cot drept: □ Da □ Nu Contractura cot stang: □ Da □ Nu</p> <p>Salbutamol: □ Da □ Nu</p> <p>Chirurgie spinala: □ Da □ Nu</p> <p>Partea testata: □ Dreapta □ Stanga</p>	<p>Ora inceperii (HH:MM): ____ :</p> <p>_____</p> <p style="text-align: right;">format</p> <p>24 ore</p> <p>Numele pacientului:</p> <p>_____</p> <p>Numele evaluatorului:</p> <p>_____</p> <p>Semnatura evaluatorului:</p>
<p>Comentarii:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

Scala Clasificării Egen Versiunea a 2-a Steffensen 2008		
Nume:		
Data evaluării:		
Evaluator:		
NOTA: *Notați cele mai bune rezultate pe care le-ați avut în ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variații între "zilele bune" și "zilele rele".		
(vă rog să încercați)		
1	Abilitatea de a utiliza scaunul cu roțile. Cum vă deplasați în interior și în exterior?	N/A
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu roțile pe teren plan, 10 m < minut	0
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu roțile pe teren plan, 10 m > minut	1
	Incapabil de a utiliza un scaun manual cu roțile, necesită scaun cu roțile electric	2
	Utilizează scaun cu roțile electric, dar ocazional are dificultăți în menținerea direcției	3
2	Abilitatea de a se transfera din scaunul cu roțile. Cum vă transferați din scaunul dvs. cu roțile în pat?	N/A
	Capabil să se transfere din scaunul cu roțile fără ajutor	0
	Capabil să se transfere independent din scaunul cu roțile, necesitând ustensile ajutoare (hoist, easy glide)	1
	Necesită asistență pentru transfer cu sau fără ustensile ajutoare (hoist, easy glide)	2
	Necesită suportul capului atunci când este ridicat și transferat din scaunul cu roțile	3
3	Abilitatea de a sta în picioare. Stați uneori în picioare? Cum faceți asta?	N/A
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca atunci când utilizează bretele	0
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor și coapselor, ca atunci când utilizează ustensile ajutoare	1
	Capabil să stea în picioare cu suport al întregului corp	2
	Incapabil de a sta în picioare	3
4	Abilitatea de a-și menține echilibrul în scaunul cu roțile. Vă puteți apleca în față și în lateral și să reveniți în poziție verticală?	N/A
	Capabil să se împingă în poziție verticală din flexie anterioară completă prin împingerea în sus cu mâinile	0
	Capabil să miște partea superioară a corpului $\geq 30^\circ$ în toate direcțiile din poziția verticală, dar nu se poate împinge vertical, ca în descrierea de mai sus	1
	Capabil să miște partea superioară a corpului $\leq 30^\circ$ dintr-o parte în cealaltă	2
	Incapabil de a schimba poziția părții superioare a corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului și capului	3
5	Abilitatea de a mișca brațele. Puteți mișca degetele, mâinile și brațele împotriva gravitației?	N/A
	Capabil să ridice brațele deasupra capului cu sau fără mișcări compensatorii	0
	Incapabil să ridice brațele deasupra capului, dar capabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, de ex. mâinile la gură cu/fără suport al coatelor	1
	Incapabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, dar capabil să își folosească mâinile împotriva gravitației atunci când antebrațele sunt susținute	2
	Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitației dar capabil să își utilizeze degetele	3
6	Abilitatea de a-și utiliza mâinile și brațele pentru a mânca. Puteți descrie cum mâncați?	N/A
	Capabil să bea și să mănânce fără suport al coatelor	0
	Mănâncă și bea cu suport al coatelor	1
	Mănâncă și bea cu suport al coatelor; cu ajutorul suplimentar al mâinii opuse și/sau al ustensilelor ajutoare	2
	Trebuie hrănit	3
7	Abilitatea de a se întoarce în pat. Cum vă întoarceți în pat pe parcursul nopții?	N/A
	Capabil să se întoarcă în pat cu astemuturi	0
	Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate întoarce în anumite direcții	1
	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 – 3 ori pe parcursul nopții	2
	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de ≥ 4 ori pe parcursul nopții	3
8	Abilitatea de a tuși. Cum tușiți atunci când trebuie să o faceți?	N/A
	Poate tuși eficient	0
	Are dificultăți în a tuși și uneori necesită ajutor suplimentar manual. Capabil să își curețe gâtul	1
	Necesită mereu ajutor când trebuie să tușească. Este posibil să tușească în anumite poziții și cu ajutor suplimentar manual, ustensile ajutoare (air-stacking) etc	2
	Incapabil să tușească. Necesită aspirație și/sau tehnici de hiperventilație sau respirație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPB) pentru a putea menține căile aeriene libere	3
9	Abilitatea de a vorbi. Puteți vorbi în așa fel încât ocea ce spuneți să fie înțeleasă dacă stați în punctul cel mai îndepărtat al unei camere mari?	N/A
	Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare	0
	Vorbește normal, dar nu poate ridica tonul	1
	Vorbește cu ton scăzut și necesită o respirație după 3 – 5 cuvinte	2
	Vorbirea este greu de înțeleasă de către cei care nu fac parte dintre rudele apropiate	3
10	Stare de bine fizică. Aceasta se referă doar la insuficiența respiratorie (vezi manualul). Utilizează categoriile ca întrebări.	N/A

	Nu se plânge, se simte bine	0
	Obosește ușor. Are dificultăți în a se odihni într-un scaun sau în pat	1
	A pierdut în greutate, și-a pierdut pofta de mâncare, îi este frică să adoarmă noaptea, doarme prost	2
	La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiționale: schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, palpitații, transpirații	3

11	Fatigabilitate pe parcursul zilei. Trebuie să vă organizați ziua sau să vă odihniți pentru a evita să deveniți prea obosiți?	N/A
	Nu devine obosit pe parcursul zilei.	0
	Necesită limitarea activității pentru a evita să devină prea obosit	1
	Necesită limitarea activității și o perioadă de pauză pentru a evita să devină prea obosit	2
	Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihnește și își limitează activitatea	3

12	Controlul capului. De cât suport al capului aveți nevoie în scaunul dvs. cu rotile?	N/A
	Nu necesită suport al capului	0
	Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o pantă (o rampă standard de 15 °)	1
	Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu rotile	2
	Atunci când stă nemișcat într-un scaun cu rotile necesită suport al capului	3

13	Abilitatea de a controla o manetă (joystick). Ce tip de manetă folosiți pentru a controla scaunul?	N/A
	Folosește o manetă clasică, fără adaptări speciale	0
	Folosește o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să poată folosi maneta	1
	Folosește alte metode pentru direcționarea scaunului decât maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea prin scanare	2
	Nu poate folosi scaunul cu rotile; are nevoie de altă persoană pentru manevrarea lui	3

14	Consistența mâncării. Este nevoie de modificarea mâncării în orice fel pentru a o putea consuma?	N/A
	Poate consuma mâncăruri cu orice consistență	0
	Mănâncă feliat sau bucățele mici de mâncare sau evită mâncarea tare sau gumoasă	1
	Mănâncă doar mâncarea făcută piure sau tocată	2
	Principala metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai	3

15	Mâncatul (cu sau fără asistentă). Cât durează să mănânce o masă întreagă?	N/A
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalți participanți la masă	0
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalți doar dacă este încurajat sau are nevoie de timp adițional (aproximativ 10 min)	1
	Poate mânca o masă întreagă dar necesită substanțial mai mult timp față de ceilalți care consumă aceeași masă (15 min sau mai mult)	2
	Nu poate mânca o masă întreagă nici dacă i se oferă timp adițional sau asistentă	3

16	Înghițire. Aveți vreodată probleme la înghițit ?	N/A
	Nu are niciodată probleme când înghițe și nu se înecă niciodată cu mâncare sau cu apă	0
	Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme la înghițirea anumitor alimente sau se înecă ocazional	1
	Are regulat probleme la consumul mâncării sau al băuturii sau se înecă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o dată pe lună)	2
	Are probleme la înghițirea salivei sau a secrețiilor	3

17	Folosirea mâinii. Pe care dintre aceste activități le puteți face ?	N/A
	Poate desface capacul unei sticle de apă sau a unui suc, desfășurând sigiliul	0
	Poate soric două rânduri sau să folosească tastatura calculatorului	1
	Se poate semna sau poate trimite un mesaj text sau poate folosi telecomanda	2
	Nu poate folosi mâinile	3

SCOR TOTAL / 51

Comentarii. Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut aplica. (N/A)

Intervenție chirurgicală (rugăm menționarea datei și tipului operației)
Data începerii folosirii ventilației asistate și tipul.
Înălțime.
Greutate.
FVC (capacitatea vitală forțată)
FVC%
scorul Brooke

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidență de aproximativ 1 la 7-10.000 de nou-născuți.

Boala este determinată de deleția homozigotă (sau deleția heterozigotă asociată cu mutație punctiformă) a genei *SMN1* din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron), având ca urmare **deficitul proteinei SMN (proteină responsabilă pentru supraviețuirea neuronilor motori)**. O a doua genă, *SMN2*, situată în apropierea *SMN1*, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN determină degenerarea neuronilor motori din măduva spinării și trunchiul cerebral și atrofie musculară secundară.

Deficitul de proteină SMN la persoanele cu atrofie musculară spinală poate fi parțial compensat de gena *SMN2*. Cu cât numărul de copii ale genei *SMN2* este mai mic, cu atât afecțiunea are o evoluție mai gravă. Persoanele cu 1 - 3 copii *SMN2* au fenotipurile cele mai severe de boală.

AMS este o boală severă și progresivă, având risc crescut de complicații și deces prin afectarea respirației și deglutiției.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC este indicat pentru:

- pacienți cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și diagnostic clinic de AMS de tipul 1 sau
- pacienți cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru acreditat pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea bolilor neuromusculare, de către un medic neurolog pediatru cu experiență în tratarea pacienților cu AMS. Evaluarea inițială se realizează în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

A. Obiectivele tratamentului:

1. **Pacienții cu diagnostic clinic de AMS tip 1**, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q - îmbunătățirea și/sau menținerea funcției motorii, ameliorarea funcției respiratorii (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la necesitatea ventilației asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.
2. **Pacienții** cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2* - realizarea/îmbunătățirea achizițiilor motorii (susținerea capului, poziția șezândă fără sprijin și mers independent), evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilație asistată permanentă și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

B. Criterii de includere (îndeplinite cumulativ):

1. Diagnostic clinic de AMS tip 1, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q
sau
Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.
2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg și 13,5 Kg și vârsta < 2 ani (< 24 luni).
3. Titru al anticorpilor anti virus adeno-asociat serotip 9 (AAV9) $\leq 1:50$ (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare).
4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicației.
5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătății în momentul administrării medicației.
6. Pacienții eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (și să îndeplinească obligatoriu și celelalte criterii de includere):
 - a. Pacienți netratați anterior pentru aceleași indicații.
 - b. Pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Argumentele documentate de către medicul curant vor fi verificate și aprobate de către Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate de aprobare tratamente.
7. Consimțământ informat al aparținătorului/tutorei legale cu privire la administrarea terapiei și complianța la programul administrare și mai ales de monitorizare pre și post-tratament. Până la apariția consensurilor internaționale care să susțină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienții tratați cu onasemnogen abeparvovec prin programul național nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeași indicație în cadrul programelor naționale de tratament.

C. Evaluări clinice și paraclinice obligatorii înainte de inițierea terapiei (cele opționale se vor efectua în funcție de situația clinică):

1. Test genetic care atestă mutația bialelică a genei *SMN1* și determinarea numărului de copii ale genei *SMN2*.
2. Anamneza detaliată cu precizarea tratamentelor și vaccinurilor efectuate în ultimele 3 luni.
3. Examenul clinic general, inclusiv neurologic.
4. Evaluarea etapelor de dezvoltare motorie folosind scala Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).
5. Determinarea greutatei corporale a copilului în raport cu vârsta, utilizând curbele de creștere ale OMS.
6. Evaluare pe scala CHOP-INTEND.
7. Determinarea titrului de anticorpi anti AAV9 (rezultat valabil 30 zile).
8. Evaluarea funcției hepatice: TGO, TGP, GGT, bilirubină totală și directă.
9. Teste inflamatorii obligatorii: fibrinogen, VSH, proteina C reactivă, C3, C4. Opțional, dacă medicul curant consideră a fi necesare, pentru excluderea unor infecții active: test rapid antigen SARS-CoV-2, test HIV, Ig M CMV, Ag HBs etc.
10. Evaluarea funcției renale: uree, creatinină, examen sumar urină.
11. Hemoleucogramă completă incluzând valoarea hemoglobinei și a nr. de trombocite, frotiu de sânge periferic.
12. Coagulograma.
13. Concentrația de troponină-I.
14. Opțional: orice alte examene de specialitate, pe care medicul curant le consideră necesare (de exemplu: neonatologie, pediatrie, gastroenterologie, endocrinologie, pneumologie, cardiologie, inclusiv ECG).

D. Criterii de excludere (oricare):

1. Greutate corporală mai mică de 3 kg sau peste 13,5 kg sau vârsta ≥ 2 ani (≥ 24 luni).
2. Titru anticorpi anti AAV9 $> 1:50^*$.
3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilației non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare.
4. Infecții active.
5. Alte afecțiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei.
6. Teste de laborator modificate, cu relevanță clinică (TGO, TGP $> 2x$ limita superioară normală (LSN); bilirubina > 2.0 mg/dl; creatinina > 1.0 mg/dl; hemoglobina < 8 g/dl sau > 18 g/dl; Leucocite $> 20.000/mm^3$; trombocite $< 50.000/mm^3$).
7. Hipersensibilitate la substanța activă sau excipienți, alergii sau hipersensibilitate la Prednison.

* În cazul în care titrul de Ac anti AAV9 $> 1:50$, se repetă testul după două săptămâni.

IV .TRATAMENT

A. Doze

Tratamentul constă în perfuzie intravenoasă în doză unică.

Pacienților li se va administra o **doză nominală de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvovec**. Volumul total este stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului. În tabelul de mai jos (tabelul 1) este prezentată doza recomandată pentru pacienții cu greutate corporală cuprinsă între 3 și 13,5 kg.

Tabelul 1- Doza recomandată în funcție de greutate

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	Doza (vg)	Volumul total al dozei ^a (ml)
3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

^aNOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă și numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.

B. Mod de administrare

Pacienții care îndeplinesc criteriile de administrare a onasemnogen abeparvovec cu întreruperea tratamentului anterior din motive medicale vor primi tratamentul onasemnogen abeparvovec la > 12 săptămâni de la ultima injectare cu nusinersen sau >2 zile de la administrarea risdiplam.

Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat / prin perfuzie intravenoasă unică cu durata de aproximativ 60 de minute. Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.

Se recomandă încă de la început montarea unui cateter secundar („de rezervă”), care să poată fi folosit imediat, în caz de obstrucție a primului cateter.

După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Măsurile de precauție care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Medicamentul se transportă congelat (≤ -60 °C). În momentul recepției în centrul de tratament se păstrează la frigider (între 2 °C și 8 °C), în ambalajul original. Data recepționării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider. Odată decongelat (în aproximativ 12 ore la frigider sau 4 ore la temperatura camerei pentru un volum de 9 flacoane și 16 ore în frigider respectiv 6 ore la temperatura camerei pentru 14 flacoane), nu trebuie să fie recongelat. Produsul decongelat poate fi păstrat în ambalajul original, în frigider, timp de maximum 14 zile. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în interval de maxim 8 ore. Seringa conținând vectorul se va îndepărta și distruge conform normelor legale în vigoare, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.

Acest medicament conține un microorganism modificat genetic. Prin urmare, farmaciștii, medicii și asistentele trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să utilizeze mănuși, ochelari de protecție, halat de protecție cu mâneci lungi) când manipulează sau administrează medicamentul.

C. Schema de tratament asociat cu imunomodulatoare

După administrarea de onasemnogen abeparvovec apare un răspuns imun la capsida AAV9. Acesta poate determina creșterea valorilor transaminazelor serice, creșterea valorilor troponinei I sau scăderea numărului de trombocite. Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi.

Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă un interval de minimum 2 săptămâni de la vaccinare pentru începerea tratamentului imunosupresor.

Înainte de instituirea schemei de tratament cu imunomodulatoare și înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie ca pacientul să nu prezinte semne și simptome de boală infecțioasă activă de orice etiologie.

Tratamentul cu imunomodulatoare nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecții active, fie acute (de exemplu, infecții respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică) putând avea drept rezultat evoluții clinice mai severe ale infecției concomitente.

Cu 24 de ore înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, se recomandă instituirea unui tratament cu imunomodulatoare, respectând schema de mai jos (vezi Tabelul 2). Abaterile de la aceste recomandări pot fi decise de medicul curant.

Tabelul 2 – schema de administrare a corticoterapiei pentru onasemnogen abeparvovec

Înainte de perfuzie	Cu 24 de ore înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
După perfuzie	30 de zile (inclusiv ziua administrării onasemnogen abeparvovec)	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
	<p>Următor de:</p> <p><i>În cazul pacienților cu examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale și ale căror valori serice ale TGO și TGP sunt ambele sub 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN) la sfârșitul perioadei de 30 de zile, dozele pot fi reduse conform cu schema alăturată.</i></p> <p>Sau</p> <p><i>În cazul pacienților cu valori anormale ale funcției hepatice la sfârșitul perioadei de 30 de zile*: se continuă corticoterapia până când valorile serice ale TGO și TGP sunt sub 2 × LSN, apoi se reduce treptat doza, conform cu schema alăturată.</i></p>	<p>Doza de corticosteroizi trebuie redusă treptat. Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi.</p> <p>Atunci când valorile serice ale bilirubinei totale sunt normale iar valorile serice ale TGO și TGP sunt sub 2 x LSN, doza de corticosteroizi poate fi redusă treptat**.</p> <p>Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Schema de scădere poate fi adaptată de către medicul curant și poate fi mai lentă, la nevoie.</p>
	<p>Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec astfel: săptămânal, în prima lună, apoi la interval de 2 săptămâni în luna a 2a și a3 a după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, sau până când funcția hepatică este în limite normale (vezi hepatotoxicitate)</p>	

*Trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog pediatru dacă pacienții nu răspund adecvat la doza echivalentă cu 1 mg/kg/zi prednison cu administrare orală pentru evaluare și conduită terapeutică.

Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat, sau oricând medicul curant consideră că este necesar poate fi avută în vedere utilizarea de corticosteroizi cu administrare intravenoasă, în doze echivalente.

**Dacă durata tratamentului cu corticosteroizi este prelungită medicul curant trebuie să țină cont de posibilitatea insuficienței suprarenale, fiind recomandată consultarea cu medicul endocrinolog.

V. TRASABILITATE

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în foaia de observație a pacientului.

VI. EFECTE ADVERSE ȘI PRECAUȚII

Hepatotoxicitate

- Administrarea vectorului AAV9 poate duce la creșterea valorilor serice ale transaminazelor, care poate fi gravă.
- Înainte de perfuzie, funcția hepatică a tuturor pacienților trebuie să fie evaluată prin examen clinic și analize de laborator (TGO și TGP, GGT și bilirubina directă și totală).
- Pentru a atenua eventualele creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la toți pacienții, înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid conform indicațiilor de mai sus.
- Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzie sau oricât este necesar până la normalizarea funcției hepatice.

Valorile TGO/TGP/bilirubinei totale trebuie să fie evaluate săptămânal, timp de 30 de zile, iar apoi la interval de două săptămâni, timp de alte 60 de zile după administrarea onasemnogen abeparvovec, până la sfârșitul perioadei de descreștere treptată a dozei de corticosteroid, sau pe o perioadă mai îndelungată, dacă este necesar. Nu trebuie să fie luată în considerare scăderea dozei de prednison până când valorile TGO/TGP nu sunt mai mici de $2 \times$ LSN.

Trombocitopenie

Conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), în majoritatea cazurilor valoarea cea mai scăzută a numărului de trombocite a fost atinsă în prima săptămână de după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. **Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizat în decursul primelor două săptămâni după perfuzare (la 2-3 zile în primele 2 săptămâni), cel puțin săptămânal în prima lună și la interval de două săptămâni în luna a doua și a treia.**

Microangiopatie trombotică

Cazurile de microangiopatie trombotică (MAT) au fost raportate la aproximativ o săptămână după perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecțiune acută care pune viața în pericol. Se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, putând determina și afectare renală acută.

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în primele două săptămâni următoare perfuziei și periodic, ulterior. **În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică și disfuncție renală.** Dacă pacienții prezintă semne clinice (echimoze peteșii, sângerări, oligurie, convulsii) sau rezultate de laborator care să susțină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist hematolog și la nevoie a unui medic specialist nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT. Apatinătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele MAT și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală de urgență dacă apar astfel de simptome.

Valori crescute ale troponinei-I

Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienți pot indica posibile leziuni ale țesutului miocardic. **Valorile troponinei-I trebuie verificate înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizate cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec sau până când valorile revin în intervalul de referință normal.** Monitorizarea se face săptămânal în prima lună după administrare, apoi lunar în lunile 2 și 3, sau până când valorile revin la normal. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog pediatru, dacă este necesar.

Alte precauții după administrarea tratamentului

S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină și materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a produselor de excreție ale pacientului:

- Igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreție ale pacientului timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.
- Scutecele de unică folosință pot fi sigilate în pungi de plastic și eliminate la deșeurile menajere.

VII. MONITORIZAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI

Se face prin:

1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcționale adecvate vârstei și stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicației. Ulterior în funcție de evoluție la fiecare 6 luni.
2. Ineficiența tratamentului se consideră când:
 - a.este necesară implementarea ventilației permanente la mai puțin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:
 - Necesitatea ventilației invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi continuu minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator și excluzând ventilația necesară perioperator)
 - Sau ventilația mecanică permanentă.
 - b.pierderea achizițiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).
 - c.eșecul achizițiilor motorii pentru presimptomatici - copilul nu poate menține stațiunea în șezut minimum 10 secunde după vârsta de 12 luni, cu reconfirmarea testului la 15 luni; copilul nu poate menține ortostațiunea mai mult de 10 secunde după vârsta de 20 luni, cu reconfirmarea testului la 23 luni.

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic neurolog pediatru cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului național de tratament, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.”

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

Definiția afecțiunii

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutații la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

I. Indicație terapeutică

Risdiplam este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste (minim 2 luni), cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, cu una până la patru copii ale genei SMN2.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

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

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

II.A. Criterii de includere în tratament

Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2 si Tip 3

a. Obiectivele tratamentului

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

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu risdiplam pacienții care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

- diagnostic clinic de AMS fenotipurile 1, 2 sau 3
- confirmarea genetica a bolii prin prezența unei mutații (deleții) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.
- existența unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2.
- pacienți cu vârsta de doua luni și peste.
- existenta acordului informat al pacientului/ reprezentantilor lui legali

SAU UNUL DINTRE

- pacienți simptomatici care au fost inițiați pe tratamentul cu risdiplam în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultima instanța.
- pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc

criteriile de initiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam ≥ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.

II.B. Criterii de excludere

Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3

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

- pacienți cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
- pacienți care în momentul inițierii necesită ventilație asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost inițiați în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanță.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- pacienți care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen.

III. Tratament

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

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

Doze și algoritm de administrare

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

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

Schema de administrare în funcție de vârstă și greutatea corporală

Vârsta și greutatea corporală Doza zilnică recomandată

Vârsta și greutatea corporală	Doza zilnică recomandată
Vârsta de 2 luni până la < 2 ani	0,20 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (< 20 kg)	0,25 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (≥ 20 kg)	5 mg

Mod de administrare

Administrare orală.

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

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

Risdiplam nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.

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

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

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

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

Ajustarea dozei administrate

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Sugari

Siguranța și eficacitatea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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

IV. Contraindicații

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potențială toxicitate embrio-fetală

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

Efecte potențiale asupra fertilității masculine

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

Toxicitate retiniană

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

Utilizarea cu terapie genică pentru AMS

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

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

VI.I. Monitorizarea pacientului

A. Pacienți cu AMS Tip 1

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

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

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

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

1. Date generale:

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),

- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

2. Date despre îngrijirile de suport:

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

3. Teste de laborator:

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

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

B. Pacienți cu AMS tip 2 sau 3

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

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

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

1. Date generale:

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

2. Date despre îngrijirile de suport:

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

3. Teste de laborator:

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

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

VI.II. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului

A. Pacienți care nu au achiziționat poziția sezând fără sprijin:

a. Evaluarea funcției musculare

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

Pacienții pediatrici (< 18 ani):

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

Pacienții adulți:

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

b. Evaluarea funcției respiratorii

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

c. Alte criterii:

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

B. Pacienți care au achiziționat poziția sezând fără sprijin sau pacienții ambulanți

a. Evaluarea funcției musculare:

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 24 luni de la începerea terapiei.
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii:

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

c. Alte criterii:

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

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

VII.A. Generale:

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.

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

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

VII.B. Specifice

Pacienți cu AMS Tip 1

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

Pacienți cu AMS Tip 2 sau Tip 3

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

- 1) Nu se produce o îmbunătățire de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).

- La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de >30 metri.
- La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creștere cu >2 puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM).

Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

- 2) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilație, > 21 de zile consecutive continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

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

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie care profesază în cadrul centrelor acreditate în derularea programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24- amiotrofia spinala.

Inițierea tratamentului – în cazul pacienților minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienții / părinții (în cazul sugărilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați / susținuți în cursul primelor administrări de risdiplam.

1. Dosarul pacientului este realizat și păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituției, recomandarea pentru inițierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului și evaluarea eligibilitatii.
2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienții minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitățile neurologie pediatrica sau pediatrie .
3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienții adulți atât la inițierea cât și la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.
4. Medicul curant are obligația să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluția bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.
5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

**Centre acreditate în derularea programului național de boli rare- componenta P6.24
amiotrofia spinală:**

Centre pentru pacienții AMS pediatrici:

- Spitalul Clinic de Psihiatrie “Prof.Dr Alexandru Obregia” Bucuresti-Sectia Clinică de Neurologie Pediatrica
- Spitalul Clinic pentru Copii “ Dr Victor Gomoiu” București- Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Dr Nicolae Robanescu Bucuresti
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca- Secția Clinică de Neurologie Pediatrica
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Turcanu” Timișoara- Secția Clinică de Neurologie Pediatrica
- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu- Compartiment Neurologie Pediatrica
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta- Compartiment Neurologie Pediatrica

Centre pentru pacienții AMS adulți:

- Institutul Clinic Fundeni- Sectia Clinica de Neurologie II
- Spitalul Clinic de Urgență Prof. Dr Agrippa Ionescu Balotesti- Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca- Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Targu Mures- Secția Clinică de Neurologie I
- Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu” Timișoara- Secția Clinică Neurologie II
- Spitalul Clinic CF Timișoara- Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta- Secția Clinică Neurologie.”