*ROMÂNIA*

# *Buletin informativ*

**An 23, Nr. 3 (91), trim. III 2021**

*Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România*

**Ordonanţe de urgenţă**

**Hotărâri de guvern**

**Ordine ale ministrului sănătăţii**

**Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2021**

**Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDMR în trim. II 2021**

**Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDMR în trim. II 2021**

**Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată la nivelul Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA), pentru care s-a notificat intenţia de punere pe piaţă în România în trim. II 2021**

Toate datele cuprinse în prezenta publicaţie reprezintă informaţii oficiale şi sunt sub autoritatea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

Întregul conţinut al prezentei publicaţii se află sub protecţia legislativă integrală a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

Orice valorificare a conţinutului prezentei publicaţii în scopul obţinerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă şi pasibilă de pedeapsă fără acordul excepţional al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

Toate drepturile editoriale aparţin în exclusivitate Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

ISSN 1583-347X

**CUPRINS**

## Ordonanţe de urgenţă

**ORDONANŢĂ Nr. 17*) din 30 august 2021** pentru modificarea şi completarea Legii nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative ……..…….……5

**ORDONANŢĂ Nr. 18 din 30 august 2021** pentru modificarea şi completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii şi pentru modificarea unor acte normative în domeniul sănătăţii, precum şi pentru abrogarea art. 4 din Legea nr. 584/2002 privind măsurile de prevenire a răspândirii maladiei SIDA în România şi de protecţie a persoanelor infectate cu HIV sau bolnave de SIDA ……..……...11

## Hotărâri de guvern

**HOTĂRÂRE Nr. 796 din 28 iulie 2021** privind modificarea şi completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate ……..……24

## Ordine ale ministrului sănătăţii

**ORDIN nr. 1.098 din 30 iunie 2021 privind modificarea şi completarea anexelor nr. 1 şi 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021** pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora*) ……27

**ORDIN Nr. 1.351 din 21 iulie 2021** privind modificarea şi completarea Normelor de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru

rezolvarea unor nevoi speciale, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 85/2013 ……..……303

**ORDIN nr. 1.474 din 5 august 2021** privind constituirea şi funcţionarea grupurilor tehnice de experţi responsabili cu elaborarea punctelor de vedere tehnice asupra documentelor aflate în dezbatere la nivel european şi asigurarea reprezentării la reuniunile structurilor de lucru ale instituţiilor Uniunii Europene ……..……..315

**ORDIN nr. 1.540 din 13 august 2021** pentru aprobarea Normelor de aplicare a prevederilor art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la autorizarea punerii pe piaţă a unor medicamente necesare pe motive de sănătate publică ……342

**ORDIN nr. 1.667 din 25 august 2021** privind modificarea şi completarea anexelor nr. 1 şi 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora*) ……..…380

**Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2021** .....456

**Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDMR în trim. II 2021** .....460

**Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDMR în trim II 2021** ..461

**Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată la nivelul Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA), pentru care s-a notificat intenţia de punere pe piaţă în România în trim. II 2021** .....473

**Guvernul României**

# ORDONANŢĂ Nr. 17*)
# din 30 august 2021

## pentru modificarea şi completarea Legii nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative

**Cuprinde modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., prevăzute în:**
**O.U.G. Nr. 103/22.09.2021 Publicată în M.Of. Nr. 916/24.09.2021**
**Articolele care au suferit modificări sunt marcate cu albastru în Cuprins.**
**Pentru a le vizualiza, selectaţi articolul şi daţi click pe butonul Istoric.**

În temeiul art. 108 din Constituţia României, republicată, şi al art. 1 pct. V.3 din Legea nr. 195/2021 privind abilitarea Guvernului de a emite ordonanţe,

**Guvernul României adoptă prezenta ordonanţă.**

**Art. I** - Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 587 din 17 iulie 2019, se modifică şi se completează după cum urmează:

**1. La articolul 2, după litera h) se introduc trei noi litere, literele $h^1$) - $h^3$), cu următorul cuprins:**

"$h^1$) emiterea certificatului de liberă vânzare pentru dispozitivele medicale;

$h^2$) emiterea avizelor de vamă, conform dispoziţiilor art. 12 lit. b) din Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.009/2016 privind înregistrarea dispozitivelor medicale în baza naţională de date, cu modificările şi completările ulterioare;

$h^3$) evaluarea, desemnarea şi monitorizarea organismelor de evaluare a conformităţii în domeniul dispozitivelor medicale;".

**2. La articolul 2, după litera i) se introduc trei noi litere, literele j) - l), cu următorul cuprins:**

"j) autorizarea investigaţiilor clinice pentru dispozitivele medicale şi evaluarea performanţei pentru dispozitive medicale de diagnostic in vitro;

k) autorizarea studiilor clinice pentru medicamentele de uz uman, precum şi a locului de desfăşurare a acestora;

l) monitorizarea siguranţei medicamentelor de uz uman prin activitatea de farmacovigilenţă."

**3. La articolul 4 alineatul (3), după punctul 5 se introduce un nou punct, punctul $5^1$, cu următorul cuprins:**

"$5^1$. efectuează studii privind utilizarea medicamentelor de uz uman;".

**4. La articolul 4 alineatul (3), punctele 7, 19, 21 şi 22 se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"7. organizează şi controlează activitatea de farmacovigilenţă, elaborează informări privind activitatea de farmacovigilenţă;

.....

19. desfăşoară alte activităţi specifice domeniului său de activitate, dispuse de Ministerul Sănătăţii;

.....

21. eliberează autorizaţia de distribuţie angro pentru distribuitori angro de medicamente de uz uman, pe baza raportului favorabil de inspecţie întocmit de inspectorii ANMDMR, precum şi certificatul privind conformitatea cu buna practică de distribuţie angro;

22. eliberează autorizaţia de fabricaţie pentru fabricanţi/importatori români de medicamente de uz uman/medicamente de uz uman pentru investigaţie clinică, pe baza raportului favorabil de inspecţie întocmit de inspectorii ANMDMR, precum şi certificatul privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie;".

**5. La articolul 4 alineatul (3), după punctul 29 se introduc trei noi puncte, punctele $29^1$ - $29^3$, cu următorul cuprins:**

"$29^1$. desfăşoară activităţi cu privire la înregistrarea fabricanţilor, importatorilor şi distribuitorilor de substanţe active care vor fi utilizate ca materii prime pentru medicamentele de uz uman;

$29^2$. eliberează solicitanţilor avize de donaţii de medicamente de uz uman;

$29^3$. decide, după caz, suspendarea, retragerea autorizaţiilor de fabricaţie/certificatelor privind conformitatea cu buna practică de fabricaţie, autorizaţiilor de distribuţie angro/certificatelor de bună practică de distribuţie, certificatelor de bună practică de laborator, certificatelor care atestă calitatea de persoană calificată;".

**6. La articolul 4 alineatul (3), punctul 34 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"34. întreprinde demersurile legale în vederea asigurării în permanenţă de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă/reprezentantul deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă şi distribuitorul angro a unei game adecvate de medicamente care să răspundă necesităţilor pacienţilor;".

**7. La articolul 4 alineatul (3), după punctul 36 se introduc două noi puncte, punctele 37 şi 38, cu următorul cuprins:**

"37. întreprinde demersurile legale în vederea prevenirii sau atenuării deficitului în aprovizionarea de medicamente;

38. asigură cooperarea administrativă cu autorităţile competente din statele membre ale Uniunii Europene, referitor la prestarea serviciilor în domeniul medicamentului de uz uman, prin intermediul Ministerului Sănătăţii şi al sistemului de informare al pieţei interne - IMI, instituit de Comisia Europeană."

**8. La articolul 4 alineatul (4), după punctul 31 se introduc două noi puncte, punctele 32 şi 33, cu următorul cuprins:**

"32. eliberează solicitanţilor avize de donaţii de dispozitive medicale;

33. avizează şi controlează publicitatea la dispozitivele medicale."

**9. Articolul 5 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"Art. 5 - ANMDMR dispune măsuri adecvate pentru retragerea, interzicerea şi/sau restrângerea introducerii pe piaţă a medicamentelor de uz uman şi a dispozitivelor medicale care pot compromite sănătatea şi/sau securitatea consumatorilor."

**10. La articolul 7, alineatele (5) şi (6) se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"(5) Preşedintele ANMDMR este ordonator terţiar de credite şi reprezintă instituţia în relaţiile cu ministerele, cu autorităţile administraţiei publice, cu alte autorităţi şi instituţii publice din ţară sau din străinătate, cu persoane fizice şi juridice, precum şi în justiţie. Preşedintele ANMDMR poate delega, prin decizie, unuia dintre cei 2 vicepreşedinţi exercitarea atribuţiei de ordonator terţiar de credite, precum şi alte atribuţii, în perioada absenţei temporare a acestuia din instituţie, menţionată expres în decizia de delegare.

(6) Structura organizatorică a ANMDMR se aprobă prin ordin al ministrului sănătăţii, la propunerea preşedintelui ANMDMR şi cu avizul consiliului de administraţie. ANMDMR este structurată pe direcţii generale, direcţii, servicii, birouri şi compartimente. În cadrul structurii organizatorice, prin decizie a preşedintelui ANMDMR se pot organiza laboratoare, unităţi teritoriale de inspecţie şi/sau control şi de supraveghere a pieţei medicamentelor/de supraveghere a pieţei dispozitivelor medicale/în utilizarea dispozitivelor medicale, de avizare a activităţilor în domeniul dispozitivelor medicale, precum şi de control prin verificarea periodică a dispozitivelor medicale, cu respectarea numărului de posturi maxim aprobat."

**11. La articolul 7, după alineatul (5) se introduce un nou alineat, alineatul ($5^1$), cu următorul cuprins:**

"($5^1$) Prin excepţie de la prevederile alin. (5), vicepreşedinţii ANMDMR îndeplinesc calitatea de ordonator terţiar de credite şi reprezentant legal, pe perioada vacanţei funcţiei de preşedinte al ANMDMR sau în situaţia în care acesta se află în imposibilitatea absolută a exercitării atribuţiilor, pentru domeniile de activitate specifice structurilor organizatorice pe care le coordonează, după caz. În situaţia în care este numit un singur vicepreşedinte prin ordin al ministrului sănătăţii, acesta îndeplineşte calitatea de ordonator terţiar de credite şi de reprezentant legal, pe perioada vacanţei funcţiei de preşedinte sau în situaţia în care acesta se află în imposibilitatea absolută a exercitării atribuţiilor."

**12. La articolul 8, alineatul (3) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(3) Persoanele care ocupă funcţii de conducere în cadrul ANMDMR pot participa în calitate de invitaţi la şedinţele consiliului de administraţie, la propunerea preşedintelui ANMDMR, fără drept de vot."

**13. La articolul 9, după litera g) se introduce o nouă literă, litera h), cu următorul cuprins:**

"h) avizează propunerile privind administrarea patrimoniului, în ceea ce priveşte actualizarea situaţiei şi a datelor de identificare ale bunurilor imobile care fac parte din domeniul public al statului şi care se află în administrarea ANMDMR, întreţinerea, asigurarea pazei, protecţiei şi conservarea acestor bunuri."

**14. La articolul 11, alineatele (1), (2) şi (9) se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"Art. 11 - (1) Consiliul ştiinţific al ANMDMR este constituit prin ordin al ministrului sănătăţii, la propunerea preşedintelui ANMDMR, şi este format din:

a) preşedintele ANMDMR, vicepreşedinţii ANMDMR şi 2 reprezentanţi ai ANMDMR;

b) un reprezentant al facultăţilor de medicină, la propunerea Asociaţiei Universităţilor de Medicină şi Farmacie din România;

c) un reprezentant al facultăţilor de farmacie, la propunerea Asociaţiei Decanilor Facultăţilor de Farmacie din România;

d) un reprezentant propus de Asociaţia Alianţa Universitară G6 - UMF;

e) un reprezentant al Ministerului Sănătăţii;

f) un reprezentant al Colegiului Farmaciştilor din România;

g) un reprezentant al Colegiului Medicilor din România;

h) un reprezentant al Şcolii Naţionale de Sănătate Publică, Management şi Perfecţionare în Domeniul Sanitar.

(2) Nominalizarea membrilor prevăzuţi la alin. (1) se face de către reprezentantul legal al instituţiei sau organizaţiei, după caz, pe care o reprezintă, la solicitarea preşedintelui ANMDMR sau a Ministerului Sănătăţii, după caz.

.....
.....

(9) Hotărârile consiliului ştiinţific se transmit spre informare ministrului sănătăţii şi se publică pe site-ul ANMDMR."

**15. La articolul 11, după alineatul (3) se introduce un nou alineat, alineatul ($3^1$), cu următorul cuprins:**

"($3^1$) Persoanele care ocupă funcţii de conducere în cadrul ANMDMR şi un reprezentant al asociaţiilor reprezentative ale industriei farmaceutice şi de dispozitive medicale pot participa în calitate de invitaţi la şedinţele consiliul ştiinţific al ANMDMR, la propunerea preşedintelui consiliului ştiinţific, fără drept de vot."

**16. La articolul 17, alineatul (2) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(2) Pentru activităţile desfăşurate conform atribuţiilor care îi sunt conferite, ANMDMR percepe tarife, stabilite prin ordin al ministrului sănătăţii. Sumele

încasate din tarifele achitate pentru activităţi specifice ale ANMDMR constituie venituri proprii şi pot fi utilizate de la data încasării acestora".

**17. La articolul 18, alineatul (3) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(3) Consiliul de administraţie al ANMDMR poate aproba pentru salariaţii ANMDMR desemnaţi ca titulari sau înlocuitori în Consiliul de administraţie al Agenţiei Europene a Medicamentului, denumită în continuare ***EMA***, cu excepţia preşedintelui ANMDMR şi a celor doi vicepreşedinţi, în comitetele ştiinţifice şi grupurile de lucru ale EMA, ale Întâlnirilor şefilor agenţiilor medicamentului, ale grupului de coordonare pentru procedurile de recunoaştere mutuală şi descentralizată, ale Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor, ale Consiliului Europei, ale Consiliului Uniunii Europene, ale Schemei de cooperare în domeniul inspecţiilor farmaceutice şi ale Comisiei Europene şi alte grupuri de lucru din domeniul de activitate al ANMDMR, precum şi pentru salariaţii nominalizaţi, prin decizie a preşedintelui ANMDMR, să facă parte din echipe mixte în vederea realizării activităţilor specifice şi salariaţii participanţi în procesul de evaluare-autorizare, supraveghere şi control al medicamentelor de uz uman, tehnologiilor medicale şi dispozitivelor medicale stimulente financiare lunare a căror finanţare este asigurată din veniturile proprii ale ANMDMR prevăzute la art. 17 alin. (2), în limita a maximum 30% din sumele prevăzute şi realizate cu această destinaţie în bugetul de venituri şi cheltuieli aprobat. Nivelul maxim al sumelor care pot fi acordate lunar unui salariat sub formă de stimulente financiare reprezintă contravaloarea a maximum două salarii de bază minime brute pe ţară, garantate în plată, în vigoare, stabilite în condiţiile prevederilor art. 193 alin. ($6^1$) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare."

**18. Articolul 20 se abrogă.**

**Art. II -** Criteriile şi modul de acordare a stimulentelor financiare prevăzute la art. 18 alin. (3) din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative se stabilesc prin hotărâre cu caracter normativ a consiliului de administraţie al ANMDMR, cu consultarea organizaţiilor sindicale legal constituite şi reprezentative sau cu reprezentanţii salariaţilor, după caz, în termen de 30 de zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanţe.

**Art. III -** În tot cuprinsul actelor normative în vigoare, sintagma "Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale" se înlocuieşte cu sintagma "Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România", iar sintagma "ANMDM" se înlocuieşte cu sintagma "ANMDMR".

**Art. IV -** Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 587 din 17 iulie 2019, cu modificările şi completările din prezenta ordonanţă, va fi republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, dându-se textelor o nouă numerotare.

**Art. V -** ****Abrogat prin O.U.G. nr. 103/2021*

PRIM-MINISTRU
**FLORIN-VASILE CÎŢU**

Contrasemnează:
Viceprim-ministru,
**Ilie-Dan Barna**

Ministrul sănătăţii,
**Ioana Mihăilă**

p. Ministrul afacerilor externe,
**Daniela Anda Grigore Gîtman,**
secretar de stat

Ministrul finanţelor,
**Dan Vîlceanu**

Ministrul economiei, antreprenoriatului şi turismului,
**Claudiu-Iulius-Gavril Năsui**

**Guvernul României**

# ORDONANŢĂ Nr. 18
# din 30 august 2021

## pentru modificarea şi completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii şi pentru modificarea unor acte normative în domeniul sănătăţii, precum şi pentru abrogarea art. 4 din Legea nr. 584/2002 privind măsurile de prevenire a răspândirii maladiei SIDA în România şi de protecţie a persoanelor infectate cu HIV sau bolnave de SIDA

**Publicată în: Monitorul Oficial Nr. 834 din 31 august 2021**

***) Notă importantă:**
**Pentru intrarea în vigoare a ordonanţei, a se vedea prevederile art. IV.**

În temeiul art. 108 din Constituţia României, republicată, şi al art. 1 pct. V.2 şi 4 din Legea nr. 195/2021 privind abilitarea Guvernului de a emite ordonanţe,

**Guvernul României adoptă prezenta ordonanţă.**

**Art. I -** Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 652 din 28 august 2015, cu modificările şi completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

**1. La articolul 4 alineatul (1), după litera g) se introduce o nouă literă, litera h), cu următorul cuprins:**

"h) ***audit clinic*** - o metodă de îmbunătăţire a calităţii asistenţei medicale şi a rezultatelor acesteia prin revizuirea sistematică a practicilor curente în comparaţie cu un sistem de referinţă acceptat. Activitatea de audit clinic se desfăşoară de către auditori clinici interni sau independenţi conform metodologiei aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Autorităţii Naţionale de Management al Calităţii în Sănătate".

**2. La articolul 19, alineatul (2) se abrogă.**

**3. După articolul 22 se introduc două noi articole, articolele $22^1$ şi $22^2$, cu următorul cuprins:**

"Art. $22^1$ - Activitatea de avizare, autorizare şi notificare a activităţilor şi produselor se realizează de către direcţiile de sănătate publică judeţene şi a municipiului Bucureşti, cu impact asupra sănătăţii populaţiei, şi are ca scop

certificarea conformării cu normele de sănătate publică, în vederea protejării sănătăţii populaţiei.

Art. $22^2$ - Activitatea de evaluare a impactului asupra sănătăţii în relaţie cu politicile, strategiile şi programe ale altor sectoare de activitate cu efecte conexe asupra sănătăţii populaţiei reprezintă instrumentul de integrare a priorităţilor de sănătate publică în dezvoltarea durabilă a societăţii şi se realizează prin direcţiile de sănătate publică judeţene şi a municipiului Bucureşti."

**4. Articolul 28 se abrogă.**

**5. Articolul 29 se abrogă.**

**6. După articolul 42 se introduce un nou articol, articolul $42^1$, cu următorul cuprins:**

"Art. $42^1$ - (1) Ministerul Sănătăţii poate acorda ajutoare umanitare, cu titlu gratuit, din Rezerva Ministerului Sănătăţii, sub forma produselor prevăzute la art. 42 alin. (2) lit. a), pentru utilizarea acestora în cadrul misiunilor derulate de către Ministerul Apărării Naţionale în afara teritoriului naţional.

(2) Scoaterea produselor din Rezerva Ministerului Sănătăţii se aprobă prin ordin al ministrului sănătăţii, în baza unui memorandum, aprobat de Guvernul României sau prin hotărâre a Consiliului Suprem de Apărare a Ţării."

**7. La articolul 52, după alineatul (6) se introduce un nou alineat, alineatul (7), cu următorul cuprins:**

"(7) Bunurile achiziţionate din sumele alocate pentru derularea programelor naţionale de sănătate, aflate în perioada de valabilitate, pot fi transmise fără plată de la o unitate de specialitate la alta, în condiţiile stabilite prin normele tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate, prevăzute la art. 51 alin. (5), în următoarele cazuri:

a) dacă nu mai sunt necesare unităţii de specialitate care le-a achiziţionat şi care le are în gestiune;

b) dacă unitatea de specialitate care are în gestiune bunurile estimează că nu le poate utiliza integral în perioada de valabilitate a acestora;

c) pentru a asigura accesul şi/sau continuitatea în diagnosticul şi/sau tratamentul pacienţilor, dacă unitatea de specialitate care primeşte bunurile nu le are în stoc sau dacă pacientul beneficiază de acordarea unor servicii medicale în cadrul altor unităţi sanitare."

**8. La articolul 92 alineatul (1), după litera z) se introduc două noi litere, literele aa) şi ab), cu următorul cuprins:**

"aa) compartiment de primire urgenţe de specialitate, denumit în continuare ***CPU - S***, structura aflată în cadrul unui spital de specialitate, cu personal din specialitatea secţiei sau a secţiilor de specialitate, destinată triajului, evaluării şi tratamentului de urgenţă al pacienţilor cu afecţiuni acute specifice profilului spitalului respectiv;

ab) modul medical pentru autospecialele de intervenţie, unităţi mobile, rapid deplasabile, utilizate în răspunsul medical de urgenţă la un eveniment generator sau potenţial generator de victime multiple, ce au componentă logistică şi medicală şi sunt deservite de personal din cadrul UPU - SMURD şi al inspectoratelor pentru situaţii de urgenţă, dar şi din alte structuri, în funcţie de necesităţile operative."

**9. La articolul 100, alineatul (7) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(7) UPU şi CPU din cadrul spitalelor de urgenţă sunt finanţate din bugetul de stat, prin bugetul Ministerului Sănătăţii sau prin bugetele ministerelor şi instituţiilor cu reţea sanitară proprie, după caz, cu sumele aferente următoarelor cheltuieli:

a) cheltuieli cu personalul încadrat sau cu contract individual de muncă cu timp parţial pentru efectuarea gărzilor care desfăşoară activitatea în UPU/CPU în mod nemijlocit;

b) cheltuieli cu medicamente şi materiale sanitare;

c) cheltuieli ocazionate de investigaţiile paraclinice pentru cazurile rezolvate în aceste structuri, fără a fi necesară internarea lor în unitatea sanitară din care face parte respectiva UPU sau respectivul CPU, inclusiv cheltuieli necesare pentru repararea, întreţinerea, asigurarea şi verificarea echipamentelor medicale din dotarea UPU/CPU, pentru piesele de schimb, cheltuieli cu consumabile de birotică şi papetărie, cheltuieli cu reactivi şi consumabile pentru investigaţiile imagistice;

d) cheltuieli cu materiale de curăţenie şi dezinfectanţi;

e) cheltuieli cu asigurări, piese de schimb, carburanţi şi servicii de întreţinere a autospecialelor din dotarea UPU care au în structură şi SMURD."

**10. La articolul 100, după alineatul (7) se introduce un nou alineat, alineatul ($7^1$), cu următorul cuprins:**

"($7^1$) Următoarele tipuri de cheltuieli nu sunt finanţate de la bugetul de stat şi sunt suportate din fondurile unităţilor sanitare în care funcţionează UPU/CPU, cu excepţia situaţiei în care sunt suportate în condiţiile art. 193 alin. (6):

a) cheltuieli de întreţinere şi funcţionare, precum alimentarea cu apă, energie electrică, energie termică, servicii de telefonie, poştă, abonamente de televiziune, servicii internet;

b) cheltuielile cu prestări servicii de spălătorie şi curăţătorie;

c) cheltuielile cu prestări servicii de pază."

**11. La articolul 100, alineatul (8) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(8) Pentru UPU care au în structură şi SMURD, pe lângă sumele prevăzute la alin. (7) de la bugetul de stat se alocă şi sume pentru următoarele cheltuieli:

a) cheltuieli de personal propriu unităţii de primire a urgenţelor care participă la intervenţii SMURD;

b) cheltuieli cu medicamente şi materiale sanitare pentru echipajele de terapie intensivă mobilă şi de prim ajutor calificat;

c) cheltuieli de transmisii date pentru echipajele de terapie intensivă mobilă şi de prim ajutor calificat;

d) cheltuieli de întreţinere şi verificare a echipamentelor medicale pentru echipajele de terapie intensivă mobilă şi de prim ajutor calificat;

e) cheltuieli de asigurare a mijloacelor de intervenţie necesare echipajelor de terapie intensivă mobilă şi de prim ajutor calificat;

f) cheltuieli de funcţionare şi întreţinere a mijloacelor de intervenţie a echipajelor de prim ajutor calificat care funcţionează în sistemul SMURD, în structura serviciilor publice voluntare pentru situaţii de urgenţă, cu excepţia cheltuielilor de personal paramedical care deserveşte aceste echipaje. Aceste cheltuieli pot fi

cofinanţate şi din bugetul local, în baza unor protocoale de colaborare încheiate între spitalul în structura căruia se află respectiva UPU care coordonează activitatea medicală din cadrul SMURD, primăria sau consiliul judeţean implicat şi inspectoratul pentru situaţii de urgenţă din judeţul respectiv sau al municipiului Bucureşti;

g) cheltuieli cu medicamente şi materiale sanitare, precum şi cheltuieli de întreţinere şi verificare a echipamentelor şi modulelor medicale pentru autospecialele de intervenţie la accidente colective, calamităţi şi dezastre aflate în dotarea structurilor din cadrul SMURD;

h) cheltuieli cu asigurări, piese de schimb, carburanţi şi servicii de întreţinere pentru autospecialele din dotarea UPU care au în structură şi SMURD;

i) cheltuielile pentru echipamentele de protecţie specifice activităţii prespitaliceşti atât pentru sezonul de vară, cât şi pentru sezonul de iarnă."

**12. La articolul 108, alineatul (13) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(13) Modalităţile de monitorizare şi îndrumare, precum şi modalităţile de colectare a datelor se stabilesc prin ordin comun al ministrului sănătăţii şi al ministrului afacerilor interne, cu respectarea prevederilor legale în vigoare privind protecţia datelor cu caracter personal."

**13. La articolul 109, alineatul (3) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(3) Protocoalele de transfer interclinic al pacientului critic se aprobă prin ordin comun al ministrului sănătăţii şi al ministrului afacerilor interne. Spitalele regionale şi cele judeţene de urgenţă, precum şi spitalele de urgenţă din municipiul Bucureşti furnizează centrelor operative pentru situaţii de urgenţă ale Ministerului Sănătăţii şi Departamentului pentru Situaţii de Urgenţă, periodic sau la solicitare, datele necesare privind locurile şi resursele medicale disponibile pentru rezolvarea cazurilor de urgenţă."

**14. Articolul 117 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"Art. 117 - Serviciile de reparaţii auto, aprovizionare, alimentare cu carburanţi, alimentare cu oxigen medicinal, piese auto şi curăţenie pot fi asigurate prin contracte de prestări servicii."

**15. La articolul 143, după alineatul (8) se introduce un nou alineat, alineatul ($8^1$), cu următorul cuprins:**

"($8^1$) Pentru realizarea interconectării cu instituţii similare internaţionale şi/sau cu organizaţii internaţionale de schimb de organe, Agenţia Naţională de Transplant poate plăti anual cotizaţii şi taxe."

**16. La articolul 143, alineatul (9) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(9) Nivelul cotizaţiilor şi taxelor prevăzute la alin. (8) şi ($8^1$) se aprobă anual prin hotărâre a Guvernului şi se asigură de la bugetul de stat, prin bugetul Ministerului Sănătăţii."

**17. La articolul 169, alineatul (4) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(4) Din punctul de vedere al învăţământului şi al cercetării ştiinţifice medicale, spitalele pot fi:

a) spitale clinice publice cu secţii/compartimente clinice;

b) institute;

c) spitale private cu secţii/compartimente clinice."

**18. La articolul 169, după alineatul (4) se introduce un nou alineat, alineatul ($4^1$), cu următorul cuprins:**

"($4^1$) Secţiile/Compartimentele clinice se înfiinţează prin ordin al ministrului sănătăţii, la propunerea instituţiei de învăţământ medical superior."

**19. La articolul 170 alineatul (1), literele h) şi i) se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"h) ***spitalul clinic*** - spitalul care are în componenţă secţii/compartimente clinice care asigură asistenţă medicală, desfăşoară activitate de învăţământ, cercetare ştiinţifică medicală şi de educaţie medicală continuă (EMC), având relaţii contractuale sau fiind înfiinţat de o instituţie de învăţământ medical superior acreditată. Institutele, centrele medicale şi spitalele de specialitate care au în componenţă o/un secţie/compartiment clinic sunt spitale clinice. Pentru activitatea medicală, diagnostică şi terapeutică, personalul didactic este în subordinea administraţiei spitalului, în conformitate cu prevederile contractului de muncă;

i) ***secţiile/compartimentele clinice*** - secţiile/compartimentele de spital în care se desfăşoară activităţi de asistenţă medicală, învăţământ medical, cercetare ştiinţifică medicală şi de educaţie medicală continuă (EMC). În aceste secţii/compartimente este încadrat cel puţin un cadru didactic universitar, prin integrare clinică. Pentru activitatea medicală, diagnostică şi terapeutică, personalul didactic este în subordinea administraţiei spitalului, în conformitate cu prevederile contractului de muncă."

**20. La articolul 172, după alineatul (5) se introduce un nou alineat, alineatul ($5^1$), cu următorul cuprins:**

"($5^1$) Anterior promovării proiectului de hotărâre a Guvernului prevăzut la alin. (5), Ministerul Sănătăţii, prin direcţiile de sănătate publică judeţene şi a municipiului Bucureşti, emite un acord prealabil referitor la intenţia de înfiinţare sau desfiinţare a spitalelor din reţeaua autorităţilor administraţiei publice locale."

**21. După articolul $172^1$ se introduce un nou articol, articolul $172^2$, cu următorul cuprins:**

"Art. $172^2$ - (1) Spitalele publice se pot asocia în consorţii medicale, cu personalitate juridică, conform dispoziţiilor prevăzute la art. 187 - 204 din Legea nr. 287/2009, republicată, cu modificările ulterioare, în scopul derulării în comun de activităţi medicale, cercetare ştiinţifică, investiţii în infrastructură, achiziţii de medicamente, materiale sanitare, dispozitive medicale şi altele asemenea, precum şi alte activităţi specifice unităţilor sanitare respective.

(2) Consorţiile medicale prevăzute la alin. (1) se înfiinţează în baza unui contract de parteneriat încheiat între părţi.

(3) Condiţiile de asociere, precum şi organizarea şi funcţionarea consorţiilor medicale se stabilesc prin hotărâre a Guvernului."

**22. La articolul 187 alineatul (3), litera a) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"a) 3 reprezentanţi desemnaţi de Ministerul Sănătăţii;".

**23. La articolul 187, după alineatul (4) se introduc patru noi alineate, alineatele ($4^1$) - ($4^4$), cu următorul cuprins:**

"($4^1$) Pentru spitalele publice pot fi numiţi membri ai consiliului de administraţie persoane care fac dovada îndeplinirii cumulative, sub sancţiunea nulităţii actului de numire, a următoarelor condiţii:

a) să fie absolvenţi de studii superioare finalizate cu diplomă de licenţă;

b) să aibă, la data numirii, cel puţin 5 ani de experienţă profesională într-unul din următoarele domenii: medicină, farmacie, drept, economie, ştiinţe inginereşti sau management.

($4^2$) Documentele care fac dovada îndeplinirii condiţiilor prevăzute la alin. ($4^1$) se depun, în termen de 10 zile de la data aprobării referatului de numire, de către persoana desemnată în copie certificată pentru conformitate cu originalul la nivelul spitalelor publice în cadrul cărora funcţionează consiliul de administraţie respectiv.

($4^3$) Nu pot fi numiţi membri în consiliul de administraţie al spitalelor publice persoanele condamnate definitiv, până la intervenirea unei situaţii care înlătură consecinţele condamnării.

($4^4$) Membrii consiliului de administraţie pot participa, în calitate de observatori, la concursurile organizate de unitatea sanitară, cu excepţia situaţiilor prevăzute la art. 177 alin. (1) şi art. 187 alin. (10) lit. b)."

**24. După articolul 193 se introduce un nou articol, articolul $193^1$, cu următorul cuprins:**

"Art. $193^1$ - (1) Spitalele publice din reţeaua Ministerului Sănătăţii şi ale ministerelor şi instituţiilor cu reţea sanitară proprie, precum şi spitalele din reţeaua autorităţilor administraţiei publice locale pot primi sume suplimentare de la bugetul de stat, prin bugetul ordonatorilor principali de credite ai acestora, pe baza unor indicatori de performanţă şi de calitate a serviciilor oferite pacienţilor.

(2) Condiţiile şi criteriile pe baza cărora se acordă sumele prevăzute la alin. (1), precum şi modul de utilizare a acestor sume se stabilesc prin hotărâre a Guvernului, cu consultarea Autorităţii Naţionale de Management al Calităţii în Sănătate, Colegiului Medicilor din România, Colegiului Medicilor Stomatologi din România şi a organizaţiilor patronale, sindicale şi profesionale reprezentative din domeniul medical.

(3) În aplicarea prevederilor alin. (1) se derulează un proiect-pilot pe o perioadă de 12 luni, în condiţiile reglementate prin hotărârea Guvernului prevăzută la alin. (2)."

**25. La articolul 224 alineatul (1), litera d) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"d) persoanele ale căror drepturi sunt stabilite prin Decretul-lege nr. 118/1990 privind acordarea unor drepturi persoanelor persecutate din motive politice de dictatura instaurată cu începere de la 6 martie 1945, precum şi celor deportate în străinătate ori constituite în prizonieri, republicat, prin Ordonanţa Guvernului nr. 105/1999 privind acordarea unor drepturi persoanelor persecutate de către regimurile instaurate în România cu începere de la 6 septembrie 1940 până la 6 martie 1945 din motive etnice, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, prin Legea nr. 44/1994 privind veteranii de război, precum şi unele drepturi ale invalizilor şi văduvelor de război, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, prin Legea nr. 309/2002 privind recunoaşterea şi acordarea

unor drepturi persoanelor care au efectuat stagiul militar în cadrul Direcţiei Generale a Serviciului Muncii în perioada 1950 - 1961, cu modificările şi completările ulterioare, precum şi persoanele prevăzute în Legea recunoştinţei pentru victoria Revoluţiei Române din Decembrie 1989, pentru revolta muncitorească anticomunistă de la Braşov din noiembrie 1987 şi pentru revolta muncitorească anticomunistă din Valea Jiului - Lupeni - august 1977 nr. 341/2004, cu modificările şi completările ulterioare, pentru drepturile băneşti acordate de aceste legi;".

**26. Articolul 233 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"Art. 233 - Tarifele serviciilor hoteliere pentru persoana care însoţeşte copilul internat în vârstă de până la 3 ani, precum şi pentru însoţitorul persoanei cu handicap grav internate se suportă de către casele de asigurări de sănătate, dacă medicul consideră necesară prezenţa lor pentru o perioadă determinată. Tariful serviciilor hoteliere pentru persoana care însoţeşte copilul cu vârstă mai mare de 3 ani internat într-un spital public, suportat de însoţitor, nu poate depăşi dublul sumei reprezentând alocaţia pentru hrană specifică secţiei în care este internat copilul."

**27. La articolul 255, alineatul (4) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(4) Furnizorii de servicii medicale, medicamente şi dispozitive medicale sunt obligaţi să prezinte, la încheierea contractului cu casa de asigurări de sănătate, asigurări de răspundere civilă în domeniul medical în concordanţă cu tipul de furnizor, atât pentru furnizor, cât şi pentru personalul medicosanitar angajat. Nivelul limitelor de asigurare pe categorii de furnizori care intră în relaţii contractuale cu casele de asigurări se stabileşte de CNAS cu avizul CMR, CFR, CMSR, OAMMR, OBBC şi al Colegiului Fizioterapeuţilor din România, după caz. Societăţile de asigurări care oferă asigurări de răspundere civilă în domeniul medical trebuie să fie autorizate de Autoritatea de Supraveghere Financiară."

**28. La articolul 255, alineatul (5) se abrogă.**

**29. La articolul 280, alineatul (2) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(2) CNAS organizează şi administrează Platforma informatică din asigurările de sănătate - de interes naţional şi utilitate publică, care cuprinde: sistemul informatic unic integrat, sistemul naţional al cardului de asigurări sociale de sănătate, sistemul naţional de prescriere electronică şi sistemul dosarului electronic de sănătate al pacientului care cuprinde datele şi se constituie în condiţiile stabilite prin titlul $IX^1$, asigurând interoperabilitatea acestuia cu soluţiile de e-Sănătate la nivel naţional, în condiţiile legii, pentru utilizarea eficientă a informaţiilor în elaborarea politicilor de sănătate şi pentru managementul sistemului de sănătate."

**30. La articolul 280, după alineatul (3) se introduc două noi alineate, alineatele (4) şi (5), cu următorul cuprins:**

"(4) Condiţiile tehnice de securitate şi condiţiile de acces la Platforma informatică din asigurările de sănătate pentru ministerele şi instituţiile din sistemul naţional de apărare, ordine publică şi securitate naţională se stabilesc prin ordin comun al conducătorilor acestora, al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui CNAS.

(5) În vederea digitalizării, informatizării şi dezvoltării platformei prevăzute la alin. (2), CNAS poate colabora cu autorităţi şi instituţii publice."

**31. La articolul 281, literele a) şi e) se abrogă.**

**32. La articolul 386, alineatul ($1^2$) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"($1^2$) Exercitarea efectivă de către medicii care au obţinut drept de liberă practică a activităţilor profesionale de medic, cu normă întreagă sau echivalent de fracţii de normă, şi cu respectarea celorlalte condiţii de exercitare prevăzute de lege, constituie experienţă profesională de medic, indiferent dacă aceştia desfăşoară activităţile profesionale în sistemul public şi/sau privat, în calitate de angajaţi, de persoană fizică independentă pe bază de contract sau în cadrul unui cabinet de practică medicală organizat în condiţiile legii."

**33. La articolul 391, alineatele (1) şi (8) se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"Art. 391 - (1) Medicii se pot pensiona în condiţiile prevăzute de legislaţia privind sistemul unitar de pensii publice.

La cerere, medicii se pensionează la vârsta de 67 de ani, indiferent de sex. Cererea privind menţinerea în activitate până la împlinirea vârstei de 67 de ani se depune de către medic la unitatea angajatoare, în vederea aprobării, sau, după caz, se notifică casei de asigurări de sănătate de către medicul care se află în relaţie contractuală în mod direct cu aceasta, cu cel puţin 15 zile înaintea împlinirii vârstei standard de pensionare prevăzute de legislaţia privind sistemul unitar de pensii publice.

.....

(8) Prin excepţie de la prevederile tezei a doua a alin. (1), medicii care îşi desfăşoară activitatea în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate judeţene sau a municipiului Bucureşti, direct sau prin intermediul furnizorilor de servicii medicale, îşi pot continua activitatea, după împlinirea vârstei de 67 ani, la cerere, cu aviz anual eliberat de direcţia de sănătate publică judeţeană sau a municipiului Bucureşti şi de CMR, prin colegiile judeţene ale medicilor sau al municipiului Bucureşti, pe baza certificatului de sănătate."

**34. La articolul 391, alineatul (2) se abrogă.**

**35. La articolul 485, alineatul ($1^2$) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"($1^2$) Exercitarea efectivă de către medicii stomatologi prevăzuţi la alin. (1) care au obţinut drept de liberă practică a activităţilor profesionale de medic stomatolog, cu normă întreagă sau echivalent de fracţii de normă, şi cu respectarea celorlalte condiţii de exercitare prevăzute de lege, constituie experienţă profesională de medic stomatolog, indiferent dacă aceştia desfăşoară activităţile profesionale în sistemul public şi/sau privat, în calitate de angajaţi, de persoană fizică independentă pe bază de contract sau în cadrul unui cabinet de practică medicală organizat în condiţiile legii."

**36. La articolul 699, punctul 22 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"22. ***denumirea medicamentului*** - denumirea atribuită unui medicament, ce poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună sau o denumire comună sau ştiinţifică însoţită de marca ori numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă;".

**37. La articolul 799, după alineatul (3) se introduce un nou alineat, alineatul ($3^1$), cu următorul cuprins:**

"($3^1$) Prin excepţie de la prevederile alin. (3), pentru medicamentele care au autorizaţie de punere pe piaţă eliberată de autorităţile competente ale unui stat membru, se pot efectua activităţi de distribuţie angro, cu excepţia celor de livrare către unităţile farmaceutice sau persoanele juridice care au dreptul să furnizeze medicamente către public în România."

**38. La articolul 804, alineatul ($2^3$) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"($2^3$) ANMDMR întreprinde demersurile legale în vederea asigurării în permanenţă de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă/reprezentantul deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă şi distribuitorul angro a unei game adecvate de medicamente care să răspundă necesităţilor pacienţilor."

**39. La articolul 804, după alineatul ($2^4$) se introduce un nou alineat, alineatul ($2^5$), cu următorul cuprins:**

"($2^5$) ANMDMR întreprinde demersurile legale în vederea prevenirii sau atenuării deficitului în aprovizionarea de medicamente."

**40. La articolul 875 alineatul (1), litera ş) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"ş) cu amendă de la 10.000 lei la 30.000 lei, aplicată fabricantului/importatorului/distribuitorului angro/deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă/reprezentantului deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, după caz, pentru nerespectarea obligaţiilor prevăzute la art. 812 - 814, art. 816, art. 820 alin. (1) - (3), art. 822, precum şi pentru distribuirea de materiale publicitare destinate publicului larg fără aprobarea prealabilă a ANMDMR, prevăzută la art. 823 alin. (1) lit. a);".

**41. La articolul 926, alineatul (2) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"(2) Activităţile prevăzute la alin. (1), inclusiv vânzarea la distanţă prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale a dispozitivelor medicale, sunt supuse controlului prin avizare. Excepţie de la această cerinţă fac activităţile care se realizează de către însuşi producătorul dispozitivelor medicale, ce fac obiectul acestor activităţi."

**42. La articolul 933 alineatul (1), litera d) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"d) de a asigura instalarea, mentenanţa şi repararea dispozitivelor medicale cu unităţi avizate pentru efectuarea acestor servicii;".

**43. La articolul 933 alineatul (1), după litera g) se introduc două noi litere, literele h) şi i), cu următorul cuprins:**

"h) de a asigura verificarea periodică a dispozitivelor medicale utilizate, conform prevederilor legale;

i) de a asigura condiţii optime de păstrare şi depozitare a dispozitivelor medicale, conform cerinţelor specificate de producător."

**44. La articolul 935, litera e) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"e) nerespectarea prevederilor art. 933 alin. (1) lit. a) - e), h) şi i), cu amendă de la 10.000 lei la 20.000 lei, precum şi interzicerea utilizării dispozitivelor neconforme;".

**45. După titlul XX se introduce un nou titlu, titlul XXI, cu următorul cuprins:**

"TITLUL XXI
**Registrul Naţional al Profesioniştilor din Sistemul de Sănătate**

Art. 942 - În sensul prezentului titlu, termenii şi expresiile de mai jos au următoarele semnificaţii:

a) ***profesionişti*** - medici, farmacişti, medici stomatologi, psihologi, asistenţi medicali, asistenţi medicali generalişti, moaşe, tehnicieni dentari, dieteticieni, fizioterapeuţi, biochimişti medicali specialişti, biologi medicali specialişti şi chimişti medicali specialişti;

b) ***organisme profesionale*** - organismele profesionale ale profesiilor de medic, farmacist, medic stomatolog, psiholog, asistent medical, asistent medical generalist, moașă, tehnician dentar, dietetician, fizioterapeut, biochimişti medicali specialişti, biologi medicali specialişti şi chimişti medicali specialişti.

Art. 943 - (1) În scopul dezvoltării celor mai eficiente politici de resurse umane necesare pentru asigurarea stării de sănătate a populaţiei se înfiinţează Registrul Naţional al Profesioniştilor din Sistemul de Sănătate, denumit în continuare ***Registrul Naţional***.

(2) Registrul Naţional este o platformă electronică în proprietatea statului şi administrarea Ministerului Sănătăţii, având regimul juridic al unei baze de date, cu scopul de a furniza datele necesare pentru managementul şi politicile de resurse umane în sănătate.

Art. 944 - Ministerul Sănătăţii, prin structura competentă din cadrul acestuia, precum şi prin Institutul Naţional de Sănătate Publică, coordonează Registrul Naţional, cu respectarea prevederilor legale în vigoare privind protecţia datelor cu caracter personal, prin îndeplinirea următoarelor atribuţii:

a) gestionează datele care sunt înregistrate în Registrul Naţional;

b) acordă, la solicitarea în scris, motivată, a unei instituţii din domeniul medical, informaţii privind un profesionist inclus în Registrul Naţional;

c) pentru gestionarea eficientă a Registrului Naţional, încheie protocoale, după caz cu organismele profesionale;

d) pentru profesioniştii din cadrul sistemului de apărare, ordine publică şi securitate naţională, Ministerul Sănătăţii acordă informaţii la solicitarea în scris, motivată, a unei autorităţi/instituţii sau persoane autorizate, doar cu acordul scris al angajatorilor acestora."

**Art. II -** În tot cuprinsul Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, sintagma "dispozitive medicale, tehnologii şi dispozitive asistive" se înlocuieşte cu sintagma "dispozitive medicale".

**Art. III -** În tot cuprinsul Legii nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, sintagma "Legea nr. 677/2001 pentru protecţia persoanelor

cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal şi libera circulaţie a acestor date, cu modificările şi completările ulterioare" se înlocuieşte cu sintagma "Regulamentul (UE) 2016/679 al Parlamentului European şi al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecţia persoanelor fizice în ceea ce priveşte prelucrarea datelor cu caracter personal şi privind libera circulaţie a acestor date şi de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecţia datelor), precum şi legislaţia naţională aplicabilă domeniului protecţiei datelor".

**Art. IV -** (1) Prevederile art. I pct. 40 şi 44 intră în vigoare la 30 de zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanţe.

(2) Condiţiile şi metodologia privind înfiinţarea/desfiinţarea şi reorganizarea secţiilor/compartimentelor clinice, prevăzute la art. 169 alin. ($4^1$) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, se stabilesc prin ordin al ministrului sănătăţii şi al ministrului educaţiei, în termen de 60 de zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanţe.

(3) Condiţiile şi metodologia privind avizarea înfiinţării spitalelor private, avizarea structurii organizatorice, precum şi avizarea modificării acesteia, prevăzute la art. 172 din Legea nr. 95/2006 republicată, cu modificările şi completările ulterioare, se stabilesc prin ordin al ministrului sănătăţii în termen de 60 de zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanţe.

(4) Regulamentul de organizare şi funcţionare a Registrului Naţional, prevăzut la art. 944, se aprobă prin ordin al ministrului sănătăţii, în termen de 90 de zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanţe, cu consultarea prealabilă a organismelor profesionale şi cu respectarea prevederilor legale în vigoare privind protecţia datelor cu caracter personal.

(5) Actele normative prevăzute la art. I pct. 1, 12, 13 şi 30 vor fi elaborate şi publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, în termen de 60 de zile de la intrarea în vigoare a prezentei ordonanţe.

(6) Hotărârile Guvernului pentru punerea în aplicare a prevederilor art. I pct. 21 şi 24 vor fi elaborate şi publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, în termen de 90 de zile de la intrarea în vigoare a prezentei ordonanţe.

**Art. V -** La data intrării în vigoare a prezentei ordonanţe, articolul 4 din Legea nr. 584/2002 privind măsurile de prevenire a răspândirii maladiei SIDA în România şi de protecţie a persoanelor infectate cu HIV sau bolnave de SIDA, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 814 din 8 noiembrie 2002, cu modificările ulterioare, se abrogă.

**Art. VI -** (1) Prevederile cuprinse la art. 391 alin. (1) tezele a doua şi a treia din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, astfel cum acestea sunt modificate prin prezenta ordonanţă, intră în vigoare la 30 de zile de la data publicării prezentei ordonanţe în Monitorul Oficial al României, Partea I.

(2) În termenul de 30 de zile prevăzut la alin. (1), medicii care se află în relaţie contractuală în mod direct cu casele de asigurări de sănătate şi care au împlinit sau au mai puţin de 15 zile până la împlinirea vârstei standard de pensionare prevăzute de legislaţia privind sistemul unitar de pensii publice au obligaţia să notifice casele de asigurări de sănătate cu care se află în contract.

(3) Cererile prevăzute la art. 391 privind menţinerea în activitate până la împlinirea vârstei de 67 de ani, indiferent de sex, depuse până la intrarea în vigoare a prezentei ordonanţe, se soluţionează cu aplicarea prevederilor Legii nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, în vigoare la data depunerii acestora.

**Art. VII -** Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 652 din 28 august 2015, cu modificările şi completările ulterioare, precum şi cu cele aduse prin prezenta ordonanţă, va fi republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, după aprobarea acesteia prin lege, dându-se textelor o nouă numerotare.

PRIM-MINISTRU
**FLORIN-VASILE CÎŢU**

Contrasemnează:
Viceprim-ministru,
**Ilie-Dan Barna**

Ministrul sănătăţii,
**Ioana Mihăilă**

Ministrul finanţelor,
**Dan Vîlceanu**

p. Ministrul afacerilor externe,
**Daniela Anda Grigore Gîtman,**
secretar de stat

Ministrul transporturilor şi infrastructurii,
**Cătălin Drulă**

p. Ministrul afacerilor interne,
**Raed Arafat,**
secretar de stat

Ministrul apărării naţionale,
**Nicolae-Ionel Ciucă**

p. Ministrul educaţiei,
**Gigel Paraschiv,**
secretar de stat

Ministrul dezvoltării, lucrărilor publice şi administraţiei,
**Cseke Attila Zoltán**

**Guvernul României**

# HOTĂRÂRE Nr. 796
# din 28 iulie 2021

## privind modificarea şi completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate

**Publicată în: Monitorul Oficial Nr. 741 din 29 iulie 2021**

În temeiul art. 108 din Constituţia României, republicată,

**Guvernul României adoptă prezenta hotărâre.**

**Art. I -** Anexa la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 479 din 5 iunie 2020, cu modificările şi completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

**1. La sublista A "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din preţul de referinţă", poziţia 33 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

| | | |
|---|---|---|
| "33. | Pentoxifyllinum (concentraţie >/ = 400 mg) | C04AD03" |

**2. La sublista B "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din preţul de referinţă", după poziţia 224 se introduc două noi poziţii, poziţiile 225 şi 226, cu următorul cuprins:**

| | | |
|---|---|---|
| "225. | Dabigatranum etexilatum**$^{\Omega\#}$ | B01AE07 |
| 226. | Edoxabanum**$^{\Omega\#}$ | B01AF03" |

**3. La sublista C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%", secţiunea C1 "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă", la punctul G22 "Boli endocrine şi metabolice (guşă endemică, insuficienţă suprarenală cronică, diabetul insipid, mixedemul adultului, tumori hipofizare cu expansiune supraselară, tumori neuroendocrine şi osteoporoză severă, hipercolesterolemie heterozigotă familială şi nonfamilială, hipofosfatemia X-linkata, tulburări ale ciclului ureic)", după poziţia 18 se introduce o nouă poziţie, poziţia 19, cu următorul cuprins:**

| | | |
|---|---|---|
| "19. | Evolocumab**Ω | C10AX13" |

**4. La sublista C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%", secţiunea C2 "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc" se modifică şi se completează după cum urmează:**

**a)** la punctul P3 "Programul naţional de oncologie", poziţiile 46 şi 57 se modifică şi vor avea următorul cuprins:

| | | |
|---|---|---|
| "46. | Dasatinibum**$^{1}$ | L01EA02 |
| | ..... | ..... |
| 57. | Triptorelinum | L02AE04" |

**b)** la punctul P3 "Programul naţional de oncologie", poziţia 84 se abrogă.

**c)** la punctul P3 "Programul naţional de oncologie", după poziţia 152 se introduc două noi poziţii, poziţiile 153 şi 154, cu următorul cuprins:

| | | |
|---|---|---|
| "153. | Olaparibum**$^{1\Omega}$ | L01XX46 |
| 154. | Apalutamidum**$^{1\Omega}$ | L02BB05" |

**d)** la punctul P4 "Programul naţional de boli neurologice", Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, după poziţia 11 se introduce o nouă poziţie, poziţia 12, cu următorul cuprins:

| | | |
|---|---|---|
| "12. | Cladribinum**$^{1\Omega}$ | L04AA40" |

**e)** la punctul P5 "Programul naţional de diabet zaharat", poziţia 33 se modifică şi va avea următorul cuprins:

| | | |
|---|---|---|
| "33. | Dapagliflozinum** | A10BK01" |

**f)** la punctul P6 "Programul naţional de diagnostic şi tratament pentru boli rare şi sepsis sever", la subpunctul P6.1 "Hemofilie şi talasemie", după poziţia 12 se introduce o nouă poziţie, poziţia 13, cu următorul cuprins:

| | | |
|---|---|---|
| "13. | Nonacog alpha** | B02BD04" |

**g)** la punctul P6 "Programul naţional de diagnostic şi tratament pentru boli rare şi sepsis sever", subpunctul P6.5.3 "Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu polineuropatie familială amiloidă cu transtiretină" se modifică şi va avea următorul cuprins:

"P6.5.3 Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu amiloidoză ereditară tip transtiretină".

**Art. II -** Prezenta hotărâre intră în vigoare la data de 1 august 2021.

PRIM-MINISTRU
**FLORIN-VASILE CÎŢU**

Contrasemnează:
Viceprim-ministru,
**Ilie-Dan Barna**

Ministrul sănătăţii,
**Ioana Mihăilă**

Ministrul finanţelor, interimar,
**Florin-Vasile Cîţu**

**Ministerul Sănătăţii Nr. 1.098 din 30 iunie 2021**
**Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 647 din 30 iunie 2021**

# ORDIN
# privind modificarea şi completarea anexelor nr. 1 şi 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora*)

**Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 697 bis din 14 iulie 2021**

*) Ordinul nr. 1.098/647/2021 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 697 din 14 iulie 2021 şi este reprodus şi în acest număr bis.

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 4.742/2021 al Direcţiei generale asistenţă medicală, medicină de urgenţă şi programe de sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătăţii şi nr. DG 1.977 din 30.06.2021 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispoziţiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, şi al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de

Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii şi preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:**

**Art. I -** Anexele nr. 1 şi 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 şi 474 bis din 6 mai 2021, se modifică şi se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

Ministrul sănătăţii,
**Ioana Mihăilă**

Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,
**Adrian Gheorghe**

**Anexă**

## MODIFICĂRI ŞI COMPLETĂRI
## la anexele nr. 1 şi nr. 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021

**1. La anexa nr. 1, după poziţia 269 se introduc trei noi poziţii, poziţiile 270 - 272, cu următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|---|---|---|
| 270 | A09AA02 | PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE) |
| 271 | B02BX06 | EMICIZUMAB |
| 272 | A16AA04 | MERCAPTAMINUM |

**2. La anexa nr. 1, în tabel, poziţia 192 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|---|---|---|
| 192 | L01XX71 | TISAGENLECLEUCEL |

**3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 34 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

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

**I. Indicaţie**:

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

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

1. Dublă terapie:

Dulaglutid în asociere cu metformin sau sulfoniluree, sau pioglitazona, sau insulina sau iSGLT2, la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară,

2. Tripla terapie:

a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi o sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

b. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi pioglitazona la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi ISGLT2 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

d. Dulaglutid în asociere cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

**III. Doze şi mod de administrare**

Terapie combinată - Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.

În cazul în care sunt pacienţi vulnerabili, cum sunt pacienţi cu vârsta > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză iniţială. Pentru controlul suplimentar al profilului glicemic, doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la o doză de 3 mg administrată o dată pe săptămână. Dacă profilul glicemic nu este satisfăcător, doza poate fi crescută după minimum 4 săptămâni de la 3 mg la 4,5 mg o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată pentru tratamentul cu dulaglutid este de 4,5 mg săptămânal.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau pioglitazona, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau pioglitazona.

Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i).

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

Pacienţi vârstnici

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

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată < 90 şi > 15 ml/minut/1,73 $m^2$). Experienţa terapeutică provenită de la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 $m^2$) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

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

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

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

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

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale**

Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastrointestinale. Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală deoarece aceste evenimente (greaţă, vărsături, şi/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcţiei renale.

Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienţi cu afecţiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Pancreatită acută

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

Hipoglicemie

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

**VII. Întreruperea tratamentului:**

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

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi

conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM**

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

Pacienţi cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:

- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienţi cu SCA la care este necesară reducerea în intensitate a tratamentului cu inhibitori de P2Y12;
- Pacienţi cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită
- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcţie de subtipul de accident vascular cerebral);
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenţie, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienţi cu proceduri intervenţionale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).
- La pacienţi cu fibrilaţie atrială fără proteze valvulare sau cu stenoză mitrală moderat-severă este de preferat administrarea DOAC faţă de VKA (din punct de vedere al siguranţei referitoare la riscul de sângerare). Anticoagularea dublă (DAT) cu un DOAC şi SAPT (de preferat clopidogrel) este recomandată ca strategie standard pentru o durată de până la 12 luni de tratament, după o scurtă durată (de până la 1 săptămână) de tratament antitrombotic triplu (TAT) (cu DOAC şi DAPT). Ajustarea regimului therapeutic (Erată G&G: terapeutic) se va face ţinând cont de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului.

**Menţiune:** la pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:

- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS

Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidenţă B, clasa de recomandare 1);

- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină şi clopidogrel (nivel de evidenţă C, clasa de recomandare 1)

- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină

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

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

**La pacienţii cu sindrom coronarian acut sau cronic: (Ghidurile ESC actuale)**

- **Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST** (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare astfel:

• în cazul tratamentului conservator 300 mg

• în cazul tratamentului intervenţional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) iniţial o doză de 300 - 600 mg,

• după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu SAPT ales în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;

- **Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST**:

• în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.

• în cazul opţiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienţii cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS şi trombolitice;

• iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirină 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

- În **angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular** cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) pentru o durată de timp ajustată în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;

La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doză de încărcare.

**La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic**

La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurenţe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja trataţi cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranţă la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situaţia în care aceşti pacienţi au comorbidităţi care impun asocierea

de aspirină (boală coronariană cu această indicaţie) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicaţie de revascularizare intervenţională, se poate prescrie combinaţia între Clopidogrelum 75 mg şi acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.

Pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic şi clopidogrel 75 mg/zi **şi** imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doză de 75 mg.

La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) şi clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

Pacienţi adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:

- La pacienţii adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2 $\geq$ 4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS $\leq$ 3), trebuie administrate o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrate o dată pe zi şi AAS (75 mg - 100 mg o dată pe zi).

- Tratamentul cu clopidogrel şi AAS trebuie iniţiat în decurs de 24 ore de la eveniment şi continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.

**La pacienţii cu boală arterială periferică dovedită doza zilnică de clopidogrel în prevenţie secundară este 75 mg.**

**III. Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

**IV. Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.
- Insuficienţă hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

**V. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie, chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie."

**5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM**

**I. Definiţia afecţiunii:**

Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.

Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

**Apariţia anticorpilor** este una dintre **cele mai serioase complicaţii** ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

Deficienţa factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidenţa sa este estimată la 1 la 300.000 - 500.000. Este moştenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinţi trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbaţii şi femeile. Deficienţa congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viaţa în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central şi gastro-intestinale.

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafaţă a trombocitelor, GPIIb/IIIa (ITG αIIbβ3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor şi o retracţie redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă şi poate duce la episoade de sângerare letală.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.

**Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.**

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

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:

• pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB

• pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX

• pacienţi cu hemofilie dobândită, indifferent (Erată G&G: indiferent) de vârstă sau sex

• pacienţi cu deficit congenital de factor VII

• pacienţi cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu uşurinţă

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

**a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut**

Episoade de sângerări uşoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecţii a câte 90 µg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 µg/kg;

- **o singură injecţie cu 270 µg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depăşească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza iniţială recomandată este de 90 µg/kg şi poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenţii chirurgicale

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.

**b. Hemofilia dobândită**

Doze şi intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

**c. Deficit de factor VII**

Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze. Intervalul de dozaj recomandat pentru adulţi şi copii în tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau

proceduri invazive este de 15 - 30 μg/kg corp la fiecare 4 - 6 ore, până la obţinerea hemostazei. Doza şi frecvenţa administrării trebuie adaptate individual.

**d. Trombastenia Glanzmann**

Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze. Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 μg (interval 80 - 120 μg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obţinerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puţin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienţii care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.

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

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.

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

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.

**- reacţii adverse:**

Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse **sunt rare** (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.

**- comorbidităţi**

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

**- Nonresponderi**

NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μg/kg şi de 90,5% pentru doza unică de 270 μg/kg.

Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.

**- noncompliant - nu este cazul**

Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg **creşte complianţa la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

**VII. Reluare tratament:** (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

- nu este cazul

**VIII. PRESCRIPTORI**

**- medici hematologi**

**- medici de specialitate cu competenţă în hematologie**

**- medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă**

**- medici pediatric (Erată G&G: pediatri)**

**6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM**

**I. Indicaţii**

1. Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II). Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum;

2. Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum şi prevenirea TVP recurente şi a EP recurente. Această indicaţie, indiferent de localizare, se codifică la prescriere prin codul 490 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum;

3. Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului. Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienţii adulţi care sunt supuşi artroplastiei de genunchi se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienţii adulţi care sunt supuşi artroplastiei de şold se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

**Indicaţia 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II).**

Pacienţi adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbaţi sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:

- insuficienţa cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficienţă cardiacă sau evidenţierea unei fracţii de ejecţie VS reduse) - 1 punct
- hipertensiune arterială (valori tensionale în repaus de peste 140/90 mm Hg la cel puţin două ocazii sau sub tratament antihipertensiv) - 1 punct
- vârsta peste 75 de ani - 2 puncte
- diabet zaharat (glicemie a jeun peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale şi/sau insulină) - 1 punct
- antecedente de accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte
- istoric de boală vasculară (antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct
- vârsta între 65 - 74 ani - 1 punct
- sex feminin - 1 punct

**Indicaţia 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi.**

Pacienţi cu:

- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;
- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;
- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurenţelor;
- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurenţelor.

**Indicaţia 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului.**

- Pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau a genunchiului.

**III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului**

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau la cei cu afecţiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienţii dializaţi;
- La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance de creatinină 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance de creatinină 15 - 29 ml/min), doza recomandată pentru prevenirea AVC la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară este de 15 mg o dată pe zi;

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum în caz de sângerare activă sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent, neoplasme cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);

- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepţia protocoalelor de comutare de la un anticoagulant la altul (switch terapeutic) sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracţionată în cursul procedurilor intervenţionale;

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic;

- Nu se recomandă administrarea rivaroxabanum la pacienţii purtători de proteze valvulare;

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;

- Administrarea de rivaroxabanum trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc scăzut de sângerare, şi cu cel puţin 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc moderat sau crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenţie/procedură;

- Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu rivaroxabanum la pacienţii supuşi ablaţiei prin cateter pentru fibrilaţie atrială.

**IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant**

- De la anticoagulante parenterale la rivaroxabanum: aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent. Switch-ul terapeutic trebuie efectuat la momentul următoarei doze de anticoagulant parenteral;

- De la antagonişti ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienţii trataţi pentru prevenirea accidentului vascular cerebral: iniţierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 3.0;

- De la antagonişti ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienţii trataţi pentru TVP, EP şi prevenirea recurenţei TVP, EP: iniţierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 2.5;

- De la rivaroxabanum la antivitamine K - administrarea rivaroxabanum trebuie continuată cel puţin 2 zile după iniţierea tratamentului cu antivitamine K, după care se determină INR iar administrarea concomitentă de rivaroxabanum şi antivitamine K se continuă până la atingerea unui INR de ≥ 2.

**V. Administrare**

**Indicaţia 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-**

**valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II).**

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară, doza recomandată de rivaroxabanum este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) administrată oral o dată pe zi;

- La pacienţii adulţi cu insuficienţă renală moderată (clearence-ul (Erată G&G: clearance-ul) creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă, cu clearance la creatinină 15 ml/min - 49 ml/min se administrează 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min);

- La pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent şi fără insuficienţă renală moderată sau severă, cu un clearance mai mare de 49 ml/min se poate administra doza redusă de Xarelto 15 mg o dată pe zi în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni.

**Indicaţia 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi.**

- Pentru tratamentul trombozei venoase profunde sau al emboliei pulmonare acute, doza recomandată de rivaroxabanum este de **15** mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni. Tratamentul de scurtă durată (de cel puţin 3 luni) este recomandat la pacienţii cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitori majori (intervenţie chirurgicală majoră sau traumă recentă);

- La pacienţii cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă în antecedente, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza de rivaroxaban este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi.

- La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele pentru tratamentul TVP, tratamentul EP şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP: pacienţii trebuie trataţi cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi şi riscul de sângerare evaluat la pacienţi depăşeşte riscul recurenţei TVP şi a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC şi nu a fost evaluată în studiu clinic.

**Indicaţia 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului.**

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg)

administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 5 săptămâni.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a genunchiului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 2 săptămâni.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienţilor pentru apariţia semnelor de sângerare, şi întreruperea administrării în cazul apariţiei de hemoragii severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. În situaţii excepţionale, în care cunoaşterea expunerii la rivaroxaban poate influenţa deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului şi al intervenţiilor chirurgicale de urgenţă, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activităţii anti-factor Xa poate fi util.

- Administrarea de rivaroxaban în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienţi cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea priveşte (Erată G&G: ceea ce priveşte) prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

**VII. Prescriptori:**

- pentru indicaţia 1: medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

- pentru indicaţia 2: medici din specialitatea cardiologie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, medicină internă, pneumologie; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

- pentru indicaţia 3: medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie."

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

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

**I. Indicaţii şi criterii de includere**

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

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

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau

- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

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

**II. Doze şi mod de administrare**

Doza iniţială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienţii care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (> 60%), tratamentul poate fi iniţiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul iniţierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcţie de riscul cardiovascular specific al pacientului şi răspunsul acestuia la tratament.

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

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

| **Clase de risc** | | **Ţinta de LDL-colesterol** |
|---|---|---|
| **RCV foarte crescut** | Indivizi cu cel puţin una din următoarele:<br>• BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC şi AIT şi BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (> 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide. | < 55 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |

| | | |
|---|---|---|
| | • DZ cu afectare de organ ţintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de ani<br>• BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major<br>• SCORE ≥ 10%. | |
| **RCV crescut** | Indivizi cu:<br>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA ≥ 180/110 mmHg<br>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major<br>• Pacienţii cu DZ cu durata ≥ 10 ani, fără afectare de organ-ţintă şi cu FR adiţionali<br>• BRC moderată (RFGe = 30 - 59 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• SCORE ≥ 5% şi < 10% | < 70 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RCV moderat** | • Pacienţi cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durata < 10 ani şi fără FR adiţionali<br>• SCORE ≥ 1% şi < 5% | < 100 mg/dl |
| **RCV scăzut** | • SCORE < 1% | < 115 mg/dl |

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

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

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

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

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

**III. Monitorizarea tratamentului**

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

După stabilirea dozei optime de alirocumab, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face iniţial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va

reajusta (scădea) doza de alirocumab dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**V. Precauţii de administrare**

Dacă apar semne sau simptome de reacţii alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab şi iniţiat un tratament simptomatic adecvat.

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

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

**VI. Întreruperea tratamentului**

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

**VII. Prescriptori**

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

**8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM**

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM**

**1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum**

A. Pacienţi cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică şi valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de > 4X valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienţi cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** - rezistenţa fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei şi/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienţi cu prolactinoame care au dovedit intoleranţă (datorită reacţiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienţi cu prolactinoame operate, în condiţiile persistenţei unui rest tumoral funcţional.

E. Adenoamele cu secreţie mixtă de GH şi prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienţi cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceştia.

G. Pacienţi cu sindrom de tija hipofizară şi hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

H. Pacienţi cu Boala Cushing, cu persistenţa bolii post chirurgical şi/sau radioterapie, sau pacienţi cu Boala Cushing forma severă, în vederea pregătirii intervenţiei chirurgicale.

I. Pacienţi cu adenoame hipofizare nefuncţionale, persistente şi evolutive post chirurgie şi/sau radioterapie.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienţă hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a) Valori ale prolactinei serice bazale ≥ 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcţională:

- excluderea unei sarcini în evoluţie: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicaţiei timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficienţa tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficienţa hepatică sau renală severe;
- excluderea prezenţei macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

b) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor pentru alte terapii (susţinute prin documente anexate).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu cabergolinum:**

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).
- În cazul macroprolactinoamelor şi:

• GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH

• Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenţie este cel chirurgical, cu excepţia modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

4. Evaluări hormonale şi imagistice (RMN) pentru pacienţii cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncţional

- Istoricul tratamentelor anterioare

- Dovada RMN a persistentei bolii şi a caracterului sau evolutiv
- Dozări hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazonă 1 mg)

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei tineri) şi de:

a. dimensiunile adenomului şi eventuală extensie extraselară, cu excepţia sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN şi examen oftalmologic).

b. existenţa insuficienţei hipofizare asociate;

c. dorinţa de concepţie în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

**III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM**

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creşterea progresivă a dozelor până la obţinerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariţia reacţiilor de intoleranţă.

Doza iniţială este de 0,25 - 0,5 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcţie de controlul simptomatologiei şi al secreţiei tumorale până la o doză maximă de 3 - 4 mg/săptămână. Ocazional, la pacienţi rezistenţi dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizării prolactinemiei) şi dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% în termen de 1 an), se poate creşte progresiv doza până la 11 mg/săptămână. (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011).

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

În cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiţia ca examenul RMN să constate dispariţia prolactinomului sau persistenţa unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% faţă de cele iniţiale, dar constante la cel puţin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariţia valorilor patologice reprezentând indicaţie de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se menţin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă şi imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staţionar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM**

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

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

A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei şi în funcţie de caz a celorlalţi tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei şi dozarea testosteronului la bărbaţi, pentru aprecierea funcţiei reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcţie de dimensiuni şi de prezenţa complicaţiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care menţin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepţia adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

**2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienţii cu prolactinom:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

• Simptomatologie controlată

• Valori normale ale prolactinei

• Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile iniţiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

• Simptomatologie controlată

• Valori normale ale prolactinei

• Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile iniţiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

• Simptomatologie controlată

• Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menţinerea lor < 2 x normal)

• Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică:**

• Menţinerea insuficienţei gonadice (clinic şi hormonal)

• Valori ale PRL > 2 x normal

• Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

• Neinfluenţarea parametrilor hormonali în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la iniţierea tratamentului

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepţia pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opţional înlocuit

cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)

- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.
- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/săpt în cazul adenoamelor nefuncţionale.
- Absenţa diminuării parametrilor hormonali (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.

**VI. PRESCRIPTORI**

Iniţierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face şi de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoare."

**9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 85 cod (G003N): DCI FOLLITROPINUM ALFA se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 85 cod (G003N): DCI FOLLITROPINUM ALFA**

**I. Definiţia afecţiunii:**

**Infertilitate:** absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

**INDICAŢII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

**OMS Grup II:** Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat sau letrozol.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Afecţiune cronică

**Indicaţiile tratamentului:**

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin şi masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Femei care nu au ovulaţie şi au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruaţie deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obişnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obţine un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depăşească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze iniţiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obţinut un răspuns optim, se administrează o singură injecţie cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecţie cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul şi nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulaţie, nu au menstruaţie deloc şi au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcţie de răspunsul individual, se poate creşte doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obţinut, trebuie administrată o singură injecţie de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecţie de follitropinum alfa şi lutropina alfa.

Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit şi hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbaţi infertili cu deficite hormonale

Hipogonadism hipogonadotrop - la minim 6 luni de la iniţiere (Erată G&G: iniţierea) terapiei cu hCG cu lipsă de răspuns pe spermatogeneză

**SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA SEXUL MASCULIN:**

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puţin 18 luni.

**SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:**

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

**În cazul unui răspuns prezent:**

1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

3. Administrare hCG 5.000 - 10.000 UI în ziua a 10 a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5.000 - 10.000 UI în ziua a 11 a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5.000 - 10.000 UI în ziua a 15 a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

**Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.**

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

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

**Parametrii clinici:**

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

**1. Investigaţii paraclinice** ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigaţii generale:**

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B şi HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulaţiei
- Ecografie genitală

**B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:**

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparascopie
- Investigaţii imunologice
- Investigaţii genetice

- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

**INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

**Investigaţii generale**

**- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare abdomen, examenul genital - volum testicular, pilozitate**

**- Hemoleucograma**

**- Grupa sanguină**

**- Screening pentru Hepatita B şi HIV**

**- Spermocultură**

**- Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron**

**- Ecografie testiculară & prostată**

**- PSA**

**- Funcţie heaptică (Erată G&G: hepatică), glicemie, sideremie transaminaze**

**- Spermogramă - înainte de iniţiere**

**Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:**

**- Alte analize hormonale: funcţie tiroidiană, prolactină,**

**- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria**

**- Investigaţii genetice**

**- feritină, transferină, CTLF**

**- investigaţii imunologice**

**MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI PACIENTELOR DE SEX FEMININ:**

**A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

---

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

**2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal > 1 ng/ml (1.650 - 3.300 pmol/l)

**Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

**EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic normal > 1.100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3.000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

**SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3.000 pg/ml, (sau se recomandă Înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)
- se poate face reducţie foliculară

**EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma uşoară:**

- disconfort abdominal
- creştere în greutate
- distensie abdominală uşoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduită terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greaţă, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

**Conduită terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Formă severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduită terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină şi heparină
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

**3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

**4. Factori de risc PENTRU SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- vârsta tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2.500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI SEX MASCULIN:**

- **Spermogramă**
- **±Spermocultură**
- **Testosteron**

**Criterii de eficienţă a tratamentului**

- **Valori ale testosteronului în limite normale**
- **Spermogramă - obţinere spermatozoizi viabili**

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

**1. Reacţii adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Comorbidităţi:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului şi hipofizei
- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficienţa primară ovariană
- penrtu (Erată G&G: pentru) sexul masculin - tumori testiculare, creşteri PSA - suspiciune carcinom de prostată

**3. Sarcina şi alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiţii)** - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

**VIII.** Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie."

**10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 96 cod (H011Q): DCI SOMATROPINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 96 cod (H011Q): DCI SOMATROPINUM**

**I. Definiţia afecţiunii**

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecţiune genetică rară caracterizată prin hipotonie şi tulburări de alimentaţie neonatale, ulterior cu hiperfagie şi obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, şi tulburări cognitive şi de comportament.

În 65 - 70% din cazuri, cauza e deleţia parţială a regiunii 15q11.2 - q13 (DEL15) a cromozomului 15 paternal; în 25 - 30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocaţii la nivelul cromozomului 15. Repartiţia pe sexe este 1:1. Incidenţă - 1:25.000 nou-născuţi vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătăţirea creşterii lineare în copilărie, atingerea taliei ţinte finale şi îmbunătăţirea compoziţiei corporale. Dacă se iniţiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depăşesc riscurile.

**II. Diagnostic**

Diagnosticul sindromului Prader-Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH şi respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvenţial.

Pe baza anamnezei şi examenului clinic se stabileşte indicaţia de testare genetică; semnele şi simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalaţi, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

**III. Evaluarea pacientului înainte de iniţierea terapiei cu rhGH**

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)

| Specialitate | Măsuri specifice |
|---|---|
| Endocrinologie | Auxologie - înălţime, greutate, indice de masă corporală, circumferinţă abdominală, ± pliuri cutanate, status pubertar<br>Vârstă osoasă - pentru pacienţii pediatrici<br>Funcţie tiroidiană - TSH, FT4<br>Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal - indicaţie de evaluare individualizată, în funcţie de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH şi cortizolului<br>Ax GH-IGF1 - determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienţii adulţi), la copii ele NU sunt considerate esenţiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH<br>Dacă vârsta ≥ 6 ani - evaluare metabolică - hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranţă la glucoză pentru pacienţii la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans)<br>Evaluare risc cardio-vascular - colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol<br>Evaluare steatoza hepatică - GOT, GPT, ecografie abdominală<br>± Evaluare compoziţie corporală - DXA sau bioimpedanţă |
| Genetică medicală | Testare genetică<br>Sfat genetic |
| Evaluare nutriţională (pediatru/endocrinolog/ diabetolog/dietetician) | Jurnal de dietă<br>Evaluare compoziţie dietă<br>Evaluare consum de calorii<br>Controlul alimentelor disponibile |
| Neurologie şi psihiatrie pediatrică | Teste psihometrice adecvate vârstei<br>Fizioterapie - la nevoie |
| O.R.L. | Evaluare pentru tulburări respiraţie în somn, sforăit, vegetaţii adenoide<br>Recomandări posibile - amigdalectomie, adenoidectomie |
| Pneumologie | Obligatoriu - monitorizare pulsoximetrică în somn<br>Studiu polisomnografic |
| Ortopedie pediatrică | Radiografie coloană vertebrală - evaluare risc scolioză |

Vârsta de iniţiere - minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezităţii; în cazuri individualizate se poate iniţia încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

**Contraindicaţii de iniţiere terapie** - obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicaţii: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienţii acestuia, sarcina.

**IV. Tratament - doze, mod de administrare**

Pacienţi de vârstă pediatrică - terapia se iniţiază cu doze de 0,5 mg/m$^2$, cu ajustarea dozelor la 3 - 6 luni în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m$^2$.

În perioada de tranziţie - 0,1 - 0,2 mg/zi, în funcţie de prezenţa edemelor, tratament şi sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depăşirea nivelului superior al intervalului de referinţă pentru laboratorul folosit.

Somatropinum se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

**Această indicaţie se codifica la prescriere 858**

**V. Monitorizare**

**Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu**; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătăţirea compoziţiei corporale, creşterea calităţii vieţii, raportate la apariţia/agravarea comorbidităţilor şi/sau apariţia efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 - 6 luni monitorizare auxologică - greutate, înălţime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertăţii atât la sexul masculin cât şi la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică şi la vârsta medie pubertară.
- La 6 - 12 luni evaluare compoziţie corporală - circumferinţă abdominală şi/sau pliuri cutanate şi/sau DXA sau bioimpedanţă - pentru determinarea procentuală a grăsimii şi a masei musculare corporale
- La 6 - 24 luni, în mod individualizat - determinarea vârstei osoase
- Repetare polisomnografie:
  • în primele 3 - 6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani şi cu apnee uşoară/absenţa apneei
  • în primele 4 - 6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată
- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne şi simptome de apnee obstructivă şi/sau infecţie respiratorie
- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei - la nevoie
- Monitorizare la 6 luni a funcţiei tiroidiene (TSH, free T4)
- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal **la 6 luni sau** în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stress (Erată G&G: stres) - dozare cortizol bazal ±ACTH, respectiv teste dinamice
- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie şi/sau HbA1c, OGTT)
- Evaluare psihiatrică - dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă
- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent - inclusiv cu nutriţionist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

**Criterii de întrerupere a terapiei:**

- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariţia crizelor comiţiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicaţiile iniţierii terapiei.

**Criterii de scădere a dozelor:**

- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicaţii ortopedice cu excepţia epifiziolizei
- Apariţia rezistenţei la insulină

**VI.** Consideraţii ale terapiei în perioada de tranziţie - după vârsta osoasă de 14 ani la fete şi 16 ani la băieţi se opreşte tratamentul şi după 3 - 6 luni de pauză se identifică pacienţii cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare defineşte deficitul de GH şi permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1 - 0,2 mg/zi.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil şi diagnosticul molecular (Bucureşti, Iaşi, Timişoara, Tg Mureş, Cluj-Napoca, Constanţa)."

**11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 99 cod (H05AA02): DCI TERIPARATIDUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 99 cod (H05AA02): DCI TERIPARATIDUM**

**I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum**

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi iniţiat şi menţinut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situaţii:

1. Pacienţii cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică - (vezi şi Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza). Aceştia prezintă cel puţin una din următoarele:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puţin 12 luni de la iniţierea unui tratament antiresorbtiv antiosteoporotic

- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung

- scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menţionate 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.

2. Pacienţii **cu risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condiţiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv.

2.1. Riscul crescut de fractură se defineşte conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică (vezi şi Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza) la pacienţii care au oricare din următoarele:

- fractură de fragilitate în antecedente
- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
- scor T între -1 şi -2,5 DS şi probabilitate **mare** de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul antiresorbtiv este definită ca pierderea de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA*) ale densităţii minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

_____

*) Examenul DXA trebuie efectuat la acelaşi aparat, la interval de un an.

3. Pacienţii **cu risc crescut** de fractură la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacţiilor adverse. Pentru definiţia riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

**Anexa Nr. 1**

| **Categoria de vârstă** (ani) | PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă) | PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX **riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)** |
|---|---|---|
| **50 - 54** | **5,8** | **7** |
| **55 - 60** | **7,1** | **8,5** |
| **60 - 64** | **8,7** | **10,5** |
| **65 - 69** | **10** | **12** |
| **70 - 74** | **12** | **14,4** |
| **75 - 79** | **13** | **15,6** |
| **80 - 84** | **14** | **16,8** |
| **peste 85** | **12** | **14,4** |

## II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienţi trataţi cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viaţă.

2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:

- apariţia unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la iniţierea tratamentului;
- pierderea de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA* (la acelaşi aparat, în acelaşi loc) măsurat la minim 12 luni de la iniţierea terapiei.

3. Pacienţi non-complianţi la tratament cu Teriparatidum (discontinuităţi ale terapiei nejustificate medical)

4. Pacienţi cu contraindicaţii conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:

- copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulţi tineri cu cartilaje epifizare deschise;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- sarcina şi alăptarea;
- hipercalcemie preexistentă;
- hiperparatiroidismul;
- insuficienţă renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul şi boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creşteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienţii cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

**III. Medici prescriptori:**

Inţierea (Erată G&G: Iniţierea) şi continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

**IV. Alte recomandări:**

- Pentru iniţierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populaţiei privind boala, importanţa terapiei, costurilor şi necesităţii complianţei etc.
- Trebuie minimizaţi factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicaţie psihotropă, malnutriţie, deshidratare, incontinenţă urinară cu micţiuni imperioase, covoraşe şi încălţări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinţei, obstacole pe căile de deplasare în locuinţă, fumatul, consumul de alcool.

**V. MONITORIZARE**

a) Documente/investigaţii obligatorii la INIŢIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană şi/sau DXA şold. În condiţiile imposibilităţii măsurării BMD la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius);
3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
6. Examene de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă şi excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcţie de metoda laborator):

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- TSH, fT4;
- osteocalcina şi cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conţină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieţii;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeaşi metodă ca şi prima dată);
3. DXA coloană şi/sau DXA şold sau antebraţ (33% radius);
4. Evaluare biochimică:

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

**NOTĂ:**

• Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică şi biochimică la 3, 6, 9 luni în funcţie de caz, cu supravegherea toleranţei terapiei şi asigurarea complianţei, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianţei la tratament.

• Medicul curant are obligaţia de a întrerupe tratamentul la pacienţi dacă:

- identifică criterii de excludere;
- au dezvoltat reacţie adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
- în caz de necomplianţă a tratamentului."

**12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ**

**Indicaţii: boli neurologice degenerative/inflamator-imune**

**I. Utilizare în condiţii de spitalizare de scurtă durată într-o secţie de neurologie**

**Criterii de includere în tratament:**

- pacienţi cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) - ratament (Erată G&G: tratament) de consolidare a remisiunii
- pacienţi cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi - tratament de consolidare a remisiunii
- pacienţi cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
- pacienţi cu afecţiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen

**Tratament:**

Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 2 - 5 zile

Repetiţia curelor la 4 - 6 săptămâni

**II. Utilizare în condiţii de spitalizare în secţia de neurologie sau terapie intensivă neurologică**

**Criterii de includere în tratament:**

- pacienţi cu poliradiculonevrita acută Guillain Barre

- pacienţi cu decompensări acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune

- tratamentul acut al crizei miastenice

**Tratament:**

Doza: 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 5 zile

**III. Prescriptori:** medicii din unităţile sanitare prin care se derulează PNS boli rare - boli neurologice degenerative/inflamator imune

**B: Indicaţii: Imunodeficienţele primare**

**I. Criterii de includere**

Pacient 0 - 18 ani şi adulţi, cu unul dintre următoarele diagnostice:

1. Imunodeficienţe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:

- Agamaglobulinemie
- Imunodeficienţă comună variabilă
- Sindroame hiper IgM
- Deficit simptomatic de subclase de IgG*) care nu răspunde la antibioterapia profilactică
- Deficienţe simptomatice de anticorpi specifici**) care nu răspund la vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic conjugat şi nici la antibioterapia profilactică
- Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a micii copilării***)

2. Imunodeficienţe combinate severe

3. Imunodeficienţe combinate

4. Imunodeficienţe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge)

5. Alte imunodeficienţe primare

_____

*) Necesită documentarea lipsei de răspuns la vaccin polizaharidic (anti-pneumococic neconjugat, a se vedea mai jos) şi/sau proteic (tetanic, difteric)

**) Necesită vârsta de peste 2 ani şi documentarea prin dubla dozare a anticorpilor antipneumococici serotip specifici - iniţial şi la 2 luni după o doză de vaccin anti-pneumococic conjugat, la ambele fiind necesară evidenţierea de titruri neprotective (< 1.3 mcg/ml) la > 50% dintre serotipuri (2 - 6 ani) sau > 30% dintre serotipuri (6 - 18 ani).

***) Durata recomandată a tratamentului este de 1 an; ulterior, dozele se vor spaţia (2 doze la 6 săptămâni, 2 doze la 8 săptămâni). Dacă situaţia o permite, tratamentul se va opri după această perioadă.

**II. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament** (dacă este cazul)

Reacţia anafilactică la Ig i.v. reprezintă contraindicaţie de administrare a aceluiaşi produs.

Dacă tratamentul cu Ig este totuşi necesar, se va înlocui cu unul s.c. sau, dacă nu este posibil, cu un alt produs i.v.

**III. Tratament:**

- la începutul tratamentului, doza este 0.4 - 0.8 g/kgc la interval de 3 - 4 săptămâni;

- dozele ulterioare vor fi individualizate (mai mici/mai mari, mai rare/mai dese) pentru fiecare bolnav astfel încât nivelele de IgG înainte de administrare să se menţină în valori normale pentru vârstă şi să fie liber de infecţii.;

- doza va fi rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de flacoane (**se va folosi întotdeauna un număr întreg de flacoane !).**

**IV. Precauţii. Atenţionări**

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

Se va folosi premedicaţie (ibuprofen, paracetamol, anithistaminice sau corticosteroizi) doar în cazuri selecţionate, pe baza istoricului personal (de exemplu, istoric de cefalee, prurit sau urticarie la administrări anterioare).

Se vor respecta cu stricteţe vitezele de infuzie precizate în prospect, în funcţie şi de toleranţa pacientului.

Pacienţii care au în istoric o reacţie anafilactică (nu reacţie transfuzională simplă cu hemoliză!) la produse din sânge, pot fi testaţi pentru prezenţa anticorpilor anti IgA înaintea începerii tratamentului cu imunoglobulina i.v. Dacă testarea nu este posibilă, se va prefera un produs cu administrare subcutanată, iar - dacă nu există această opţiune- se va alege un produs cât mai sărac în IgA, se va folosi premedicaţie şi se va pregăti de fiecare dată trusa de urgenţă (adrenalină, corticosteroid, antihistaminic, soluţie cristaloidă).

Administrarea de vaccinuri vii atenuate (ROR, varicelo-zosterian) trebuie amânată până la 8 - 10 luni de la încheierea tratamentului cu Ig i.v.

**V. Schimbarea terapiei**

Se va evita, pe cât posibil, schimbarea produsului, dacă acesta este eficient şi nu produce efecte adverse la acel pacient.

La indicaţia medicului curant şi dacă familia şi pacientul sunt de acord, se poate trece la tratament de substituţie cu imunoglobulină pe cale subcutanată.

**VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice şi a evoluţiei sub tratament**

- nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitele pure de anticorpi şi minim 800 mg/dl pentru deficitele combinate sau la pacienţii cu bronşiectazie; uneori, poate fi necesar chiar şi un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP şi complicaţii ale acestora;

- doza folosită trebuie să asigure protecţie faţă de infecţiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) şi nu faţă de orice infecţie;

Bronşiectaziile progresează lent, de multe ori în ciuda tratamentului cu Ig, din cauza faptului că IgG nu trece în secreţii; în aceste cazuri se va asocia profilaxie antimicrobiană (de ex amoxicilină, cotrimoxazol) sau antineutrofilică (azitromicină

**VII. Întreruperea tratamentului**

Tratamentul se întrerupe doar dacă el devine inutil (reluarea producţiei normale de imunoglobuline, ca urmare a transplantului de măduvă sau celule stem sau ca urmare a tratamentului genetic).

**VIII. Prescriptori:** medicii din unităţile sanitare prin care se derulează PNS boli rare - tratamentul sindromului de imunodeficienţă primară."

**13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 116 cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 116 cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ**

**Imunoglobulina umană normală de administrare subcutanată se poate injecta simplu subcutanat (IgSC) (Gammanorm*), Cutaquig*)) sau facilitat (FSCIg) (HyQvia*)).**

*) Produse autorizate pe piaţă în România până în prezent.

**DEFINIŢIA AFECŢIUNII**:

- sindroame de imunodeficienţă primară:
• agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
• imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
• imunodeficienţe combinate
• deficite de subclasă IgG
• deficite anticorpice specifice

**CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- Terapie de substituţie la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta între 0 şi 18 ani) cu sindroame de imunodeficienţă primară cum sunt:
• agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
• imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
• imunodeficienţe combinate
• deficite de subclasă IgG cu infecţii recurente
• deficite anticorpice specifice

**SELECŢIA PACIENŢILOR**

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficienţă primară care necesită substituţie cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienţii care:

- au prezentat reacţii adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil
- administrarea intravasculară oferă fluctuaţii mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, şi în consecinţă prezintă infecţii frecvente şi/sau necesită administrare mai frecventă
- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital

- au o profesie sau un regim de viaţă care nu permite prezenţa lunară la spital pentru administrarea intravasculară
- solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experienţă în tratamentul imunodeficienţelor primare şi pacient/părintele sau tutorele legal al pacientului şi numai după ce pacientul a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

**Eligibilitatea pacientului**

Pacientul sau cel care îngrijeşte pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic şi psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC sau FSCIg).

Pentru aceasta, pacientul/îngrijitorul trebuie:

- Să înţeleagă şi să respecte importanţa depozitării şi manipulării corecte a medicamentului
- Să înţeleagă şi să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să ştie să aleagă locul corect pentru administrare şi să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg
- Să înţeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să ştie să insere acul, să verifice prezenţa sângelui şi ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informaţiile legate de administrare (doza, locul de administrare şi numărul acestora, timp de administrare)
- Să înţeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să ştie ce efecte adverse pot apărea şi ce trebuie făcut în cazul apariţiei lor
- Să înţeleagă importanţa notării şi raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare şi pentru a-şi ridica prescripţia medicală ce se va elibera prin farmacia unităţii sanitare prin care se derulează programul

**Contraindicaţii ale administrării IgSC şi FSCIg**

- Anafilaxie sau reacţii sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacităţii de a înţelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacităţii de prehensiune, vedere mult scăzută

**Încetarea administrării IgSC şi FSCIg**

- la cererea pacientului/tutorelui legal
- pacient necompliant

- evoluţie nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte
- reacţii severe la locul de administrare
- reacţie de hipersensibilitate severă la substanţa activă, hialuronidază (Hyqvia) sau oricare dintre excipienţi
- oricare dintre situaţiile care contraindică administrarea de IgSC şi FSCIg

**TRATAMENT:**

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul imunodeficienţei.

Administrarea subcutanată, atât pentru IgSC cât şi pentru FSCIg se iniţiază în spital după ce pacientul/părintele sau tutorele legal a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul iniţiator este sigur că pacientul/părintele şi-a însuşit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijeşte pacientul.

**Scheme de administrare**

Doza recomandată de imunoglobulină este de 0,4 - 0,8 g/kg/lună şi va fi individualizată şi adaptată pentru fiecare pacient în funcţie de răspunsul farmacocinetic şi clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecţii.

**A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC sau FSCIg să se iniţieze după atingerea nivelelor serice optime de Ig.**

Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă.

Doza săptămânală de IgSC sau FSCIg este identică cu 1/3 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 3 săptămâni şi respectiv 1/4 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 4 săptămâni.

Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecţii a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente şi a menţinerii unor nivele plasmatice mai constante.

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)

Doza lunară de imunoglobulină administrată anterior intravenos se va divide în patru şi se va administra săptămânal.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

HyQvia este disponibil ca o unitate cu două flacoane, conţinând un flacon cu imunoglobulină umană normală (imunoglobulină 10% sau Ig 10%) şi un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20).

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care creşte permeabilitatea ţesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a ţesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de

componentele structurale stabile ale matricei interstiţiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 0,5 zile. Hialuronidaza recombinantă umană din HyQvia acţionează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile şi permeabilitatea ţesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

La fiecare infuzie, iniţial se va administra subcutanat şi în acelaşi loc hialuronidaza şi apoi imunoglobulina.

Cantitatea de hialuronidază umană recombinantă care trebuie injectată depinde de doza de imunoglobulină care se administrează iar echivalenţele dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1.**

| **Echivalenţele între hialuronidază şi imunoglobulină** | | |
|---|---|---|
| **Hialuronidaza umană recombinantă** | **Imunoglobulina normală umană 10%** | |
| **Volum (ml)** | **Proteină (grame)** | **Volum (ml)** |
| 1,25 | 2,5 | 25 |
| 2,5 | 5 | 50 |
| 5 | 10 | 100 |
| 10 | 20 | 200 |
| 15 | 30 | 300 |

Imunoglobulina HyQvia se poate administra la un interval de 3 săptămâni sau 4 săptămâni. Iniţierea administrării de imunoglobulină HyQvia depinde de intervalul de timp dintre administrări pentru care se optează şi este prezentată în Tabelele 2 şi 3.

**Tabelul 2. Iniţierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 3 săptămâni**

| **Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC** | **Procentul din doza finală** |
|---|---|
| **Săptămâna 1** | **25%** |
| **Săptămâna 2** | **50%** |
| Săptămâna 3 | Nu se administrează |
| **Săptămâna 4** | **100%** |

**Tabelul 3. Iniţierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 4 săptămâni**

| **Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC** | **Procentul din doza finală** |
|---|---|
| **Săptămâna 1** | **25%** |
| **Săptămâna 2** | **50%** |
| Săptămâna 3 | Nu se administrează |
| **Săptămâna 4** | **75%** |
| Săptămâna 5 | Nu se administrează |
| Săptămâna 6 | Nu se administrează |
| **Săptămâna 7** | **100%** |

După perioada de iniţiere se continuă administrarea de HyQvia la un interval de 3 şi respectiv 4 săptămâni în funcţie de regimul ales.

**B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat şi optează pentru administrarea subcutanată a imunoglobulinei, aceasta se va face astfel:**

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)

- se administrează o doză de încărcare de 0,1 g/kg/doză 4 - 5 zile consecutiv
- după atingerea stării de echilibru a concentraţiilor de IgG, se administrează doze de întreţinere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4 - 0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor şi a intervalului dintre administrări se face în funcţie de nivelul concentraţiei minime plasmatice şi de frecvenţa infecţiilor.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 şi 3)

**C. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare subcutanată şi optează pentru alt tip de imunoglobulină de administrare subcutanată, administrarea acesteia se va face astfel:**

a) Trecerea de la o IgSC simplă la o altă IgSC simplă (Gammanorm, CutaQuig)

Se administrează aceeaşi doză săptămânală dar se iniţiază cu o viteză de administrare mai mică, cu creşterea progresivă a acesteia.

b) Trecerea de la o IgSC simplă la imunoglobulină subcutanată facilitată (HyQvia)

Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 şi 3)

În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare şi creşterii în greutate a gravidei.

**Mod de administrare**

**• Calea subcutanată**

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)

- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare

- doza poate fi administrată în mai multe locuri concomitent, volumul maxim per site fiind de maxim 25 ml înainte de a 10-a infuzie. După a 10-a infuzie, volumul/site poate fi crescut gradual până la maxim 35 ml/site în funcţie de toleranţa pacientului.

- viteza iniţială de perfuzare este de 10 ml (copil) -15 ml (adult)/oră/site

- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 - 2 ml/oră/site, la interval de trei până la patru săptămâni în funcţie de toleranţa pacientului. Viteza maximă de administrare, dacă este tolerată, este de 100 ml/oră pentru toate site-urile la un loc.

- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu stricteţe.

- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri

- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă şi de grosimea ţesutului adipos, variind de la un diametru de 24 - 27 şi o lungime de 4 - 6 mm pentru sugari, la un diametru de 23 - 25 şi o lungime de 9 - 15 mm în cazul adulţilor.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Iniţial se injectează hialuronidaza direct prin împingere cu ajutorul unei seringi sau cu pompa de perfuzie, pe acelaşi cateter pe care se va administra şi imunoglobulina, la nivelul fiecărui site.

Apoi la un interval de 10 minute de la injectarea hialuronidazei se administrează imunoglobulina prin perfuzie subcutanată cu ajutorul pompei de perfuzare.

Viteza de administrare depinde de volumul de imunoglobulină care trebuie administrată, de numărul de locuri (site-uri) de administrare şi de greutatea pacientului (Tabelele 4, 5, 6 şi 7). Volumul maxim final care se poate administra într-un singur loc (site) este de 300 ml.

**Tabelul 4. Un singur loc (site) de administrare şi greutate sub 40 kg**

| | **Primele 2 infuzii** | **Următoarele infuzii** |
|---|---|---|
| **Interval în minute** | **Viteza în ml/oră/site** | **Viteza în ml/oră/site** |
| **10** | **5** | **10** |
| **10** | **10** | **20** |
| **10** | **20** | **40** |
| **10** | **40** | **80** |
| **Restul infuziei** | **80** | **160** |

**Tabelul 5. Un singur loc (site) de administrare şi greutate peste 40 kg**

| | **Primele 2 infuzii** | **Următoarele infuzii** |
|---|---|---|
| **Interval în minute** | **Viteza în ml/oră/site** | **Viteza în ml/oră/site** |
| **10** | **10** | **10** |
| **10** | **30** | **30** |
| **10** | **60** | **120** |
| **10** | **120** | **240** |
| **Restul infuziei** | **240** | **300** |

**Tabelul 6. Două locuri (site-uri) de administrare şi greutate sub 40 kg**

| | **Primele 2 infuzii** | **Următoarele infuzii** |
|---|---|---|
| **Interval în minute** | **Viteza în ml/oră/site** | **Viteza în ml/oră/site** |
| **10** | **10** | **20** |
| **10** | **20** | **40** |
| **10** | **40** | **80** |
| **10** | **80** | **160** |
| **Restul infuziei** | **160** | **320** |

**Tabelul 7. Două locuri (site-uri) de administrare şi greutate peste 40 kg**

| | **Primele 2 infuzii** | **Următoarele infuzii** |
|---|---|---|
| **Interval în minute** | **Viteza în ml/oră/site** | **Viteza în ml/oră/site** |
| **10** | **20** | **20** |
| **10** | **60** | **60** |
| **10** | **120** | **240** |
| **10** | **240** | **480** |
| **Restul infuziei** | **300** | **600** |

- **Calea intramusculară**

- Se utilizează în cazuri excepţionale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată şi numai pentru imunoglobulinele care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, CutaQuig);
- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatice dorite de Ig
- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat.

**Monitorizarea în cursul administrării** (IgSC şi FSCIg)

Se vor măsura şi nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvenţa respiratorie şi tensiunea arterială cel puţin:
- înainte de administrare
- la încheierea administrării
- se va observa pacientul cel puţin pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacţie adversă, monitorizarea parametrilor menţionaţi se va face mai frecvent.

**Locul de administrare**

**Pentru IgSC de administrare subcutanată simplă** (Gammanorm, CutaQuig), cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este regiunea periombilicală, la distanţă de cel puţin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau braţelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare - utilizarea aceluiaşi loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacţie şi de roşeaţă care pot să apară după administrarea de IgSC.

În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.

**Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată simplă** (Gammanorm, CutaQuig)

**Pentru IgSC de administrare subcutanată facilitată** (HyQvia), locurile de infuzie sunt reprezentate de părţile laterale superioare şi mediane ale abdomenului şi zona mijlocie anterioară a coapselor (Figura 2)

**Figura 2. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată** (HyQvia)

**Tabelul 8. Atenţionări speciale**

| **Produs** | | **Conţinutul în sodiu** |
|---|---|---|
| Gammanorm | | 60 mg/24 ml |
| CutaQuig | | 33 mg/48 ml sau 13,8 mg/20 ml |
| HyQvia | Hialuronidaza | 4,03 mg/ml |
| | Imunoglobulina | 0 |

**Tabelul 9. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată**

| | |
|---|---|
| **Reacţie la locul de injectare** (paloare, roşeaţă, prurit, disconfort, tumefacţie) | - Evaluaţi alergia la leucoplast - utilizaţi leucoplast hipoalergenic<br>- Evaluaţi diametrul acului - alegeţi un ac corespunzător volumului de infuzat<br>- Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic<br>- Evaluaţi locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular<br>- Reduceţi viteza de infuzie sau volumul per site<br>- Evitaţi injectarea Ig în stratul intradermic - verificaţi dacă vârful acului este uscat înainte de introducere<br>- Schimbaţi locul de infuzie<br>- Luaţi în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice |
| **Scurgere la locul de injectare** | - Evaluaţi acul - asiguraţi-vă că este inserat corect şi bine fixat<br>- Evaluaţi locul de inserţie - dacă este într-o arie supusă mişcărilor, schimbaţi locul<br>- Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt, schimbaţi lungimea acului<br>- Evaluaţi volumul de infuzie - reduceţi volumul per site<br>- Evaluaţi viteza de infuzie - reducerea acesteia poate fi utilă |
| **Disconfort extrem datorat acului** | - Evaluaţi lungimea acului - asiguraţi-vă că nu este prea lung şi iritant al peretelui abdominal<br>- Asiguraţi-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic |

| | |
|---|---|
| | - Consideraţi aplicarea locală a gheţii sau a unei creme anestezice |
| **Timp de infuzie prea lung** | - Asiguraţi-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei<br>- Stabiliţi volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri<br>- Verificaţi echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcţională, bateria acestea să nu fie descărcată |
| **Refluarea sângelui** | - Scoateţi acul şi inseraţi un ac nou într-un alt loc |

**CONTRAINDICAŢII:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular (pentru imunuglobulinele (Erată G&G: imunoglobulinele) de administrare subcutanată simplă) în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

**ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:**

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariţia şocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecţie împotriva hepatitei A.
- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

• Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice şi varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni şi 3 luni.

• După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

• În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacităţii vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienţii cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferenţa cu testele serologice.

• După administrarea de imunoglobulină umană normală, creşterea tranzitorie în sângele pacienţilor a diverşilor anticorpi transferaţi pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentraţiei de haptoglobină şi testului Coombs).

**Copii şi adolescenţi**

Nu există atenţionări sau precauţii specifice sau suplimentare pentru copii şi adolescenţi.

**Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Siguranţa utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experienţa clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de aşteptat efecte nocive asupra evoluţiei sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte şi pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experienţa clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilităţii.

**REACŢII ADVERSE:**

Reacţiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacţii adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienţilor cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conţinând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariţiei de reacţii adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potenţialelor complicaţii:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienţii nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală
- monitorizarea cu atenţie a pacienţilor pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

• pacienţii care nu au mai fost trataţi cu imunoglobulină umană normală, pacienţii cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizaţi în timpul primei administrări şi în prima oră după prima administrare

• toţi ceilalţi pacienţi trebuie monitorizaţi timp de cel puţin 20 minute după administrare.

**Reacţiile de hipersensibilitate:**

- Reacţiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca aceşti pacienţi să fie trataţi cu precauţie.
- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacţie anafilactică, chiar şi la pacienţi care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspicionarea unor reacţii de tip alergic sau anafilactic (erupţii, prurit, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing şi hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de şoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.
- În funcţie de severitatea reacţiilor asociate şi practica medicală, administrarea unei premedicaţii poate preveni apariţia acestui tip de reacţii.

Orice suspiciune de reacţii alergice sau anafilactoide induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei şi, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

**Tromboembolism**.

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale şi venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde şi embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienţii cu factori cunoscuţi de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat şi antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauţie.

- Pacienţii trebuie informaţi cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică şi dureri toracice şi trebuie sfătuiţi să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariţiei acestor simptome.

- Pacienţii trebuie hidrataţi suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariţiei efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 10.

**Tabelul 10. Managementul efectelor adverse la domiciliu**

| **Reacţie** | **Acţiune 1** | **Acţiune 2** |
|---|---|---|
| **Uşoară** (frecvent cutanată)<br>Tumefacţie largă şi roşeaţă la locul de inserţie | Aplică gheaţă la locul afectat | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă aşa ai fost instruit<br>Tumefacţia trebuie să se rezolve în 24 - 48 h |
| **Moderată**<br>Cefalee, căldură, greaţă, frison, prurit, durere musculară, anxietate, ameţeli, iritabilitate | **Opreşte infuzia** pentru 30 de minute | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă aşa ai fost instruit.<br>Reîncepe administrarea după dispariţia efectelor adverse. |
| **Severă**<br>Durere toracică, dificultate în respiraţie, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele uşoare sau moderate menţionate anterior se agravează | **Opreşte infuzia**<br>Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent<br>Întinde-te sau aşează-te (Erată G&G: aşază-te) confortabil | Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede |

**PRESCRIPTORI:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din unităţile sanitare care derulează PROGRAMUL NAŢIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE, pentru sindroamele de imunodeficienţă primară."

**14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR)**

**I. INTRODUCERE**

**I.1. Definiţie/Nomenclatură**

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamaţia necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare şi venule şi asociate cu prezenţa de anticorpi circulanţi anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 - 96% dintre pacienţi.

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

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică a tractului respirator şi inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică şi frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune în absenţa inflamaţiei granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică şi bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali şi eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

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

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

Există frecvenţe diferite a PR3-ANCA şi MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienţii cu GPA au PR3-ANCA şi 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecţiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. propiltiouracil) şi siliciu au fost implicaţi în pozitivitatea ANCA.

**I.2. Epidemiologie**

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

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

**II. DIAGNOSTIC/EVALUARE**

**II.1. Diagnostic**

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

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

**II.2. Evaluare**

- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activităţii bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe şi sisteme afectate şi evaluarea stării de sănătate.
- Evaluarea activităţii bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile

cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin activă.

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

## III. TRATAMENT

### III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecţia terapiilor fiind făcută în funcţie de forma de boală, terapiile anterioare, complicaţiile induse de boală sau de tratament şi caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidităţii şi mortalităţii în acest grup de boli, transformându-le din boli potenţial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni şi recăderi sub tratament.

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

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:

- terapia de inducţie a remisiunii cu durată de 3 - 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiţie rapidă a inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. "Ţinta terapiei de inducţie" la 3 - 6 luni este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în absenţa terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison $\leq$ 10 mg/zi).

Selecţia terapiei imunosupresoare sau biologice de inducţie a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienţii cu boală ameninţătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situaţia pacienţilor cu manifestări ameninţătoare de viaţă (insuficienţă renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienţii fără boală ameninţătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.

- terapia de menţinere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 - 3 ani efectuată cu scopul de a menţine inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, se

realizează cu imunosupresoare sau biologice (RTX) selecţionate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducţia remisiunii: astfel, pacienţii la care remisiunea s-a obţinut cu CF şi glucocorticoizi pot fi trecuţi pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX), pacienţii la care remisiunea s-a obţinut cu RTX şi glucocorticoizi pot fi trecuţi pe RTX.

"Ţinta terapiei de menţinere a remisiunii" la 2 - 3 ani este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate răspunzătoare de "damage" tisular în absenţa terapiei cu glucocorticoizi şi imunosupresoare sau biologice.

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menţinere a remisiunii şi care se asociază cu creşterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducţie a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.
- terapia formelor rezistente la CF: deşi CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienţi nu răspund la CF; se defineşte prin absenţa scăderii BVAS cu 1 punct sau apariţia unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă şi mai sigură în această situaţie.

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

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

Actualmente, în conformitate cu studiile internaţionale controlate, RTX este indicat atât în terapia de inducţie a remisiunii cât şi în terapia de menţinere a remisiunii la pacienţii cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) şi poliangiita microscopică (PAM) sever active.

**III.2.1. Criteriile de includere a pacienţilor cu GPA şi PAM în tratamentul cu RTX (original şi biosimilar)**

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

1. vârsta peste 18 ani;
2. confirmarea diagnosticului de vasculită ANCA pozitivă:

- pozitivitate pentru ANCA prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA) sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului), cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;
- combinaţie de simptome/semne şi teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA şi PAM cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

Pentru pacienţii cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa 4).

- biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezenţa de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici şi/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentaţie doveditoare) numai în situaţia când este posibilă efectuarea ei;

3. confirmarea gradului de activitate al bolii:

- forme sever active de GPA şi PAM de tip boală ameninţătoare de organ sau boală ameninţătoare de viaţă (afectare renală severă şi progresivă; afectare pulmonară severă şi progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă şi oculară severă şi progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducţie a remisiunii) cu BVAS ≥ 3.
- asociate cu una dintre următoarele condiţii:

4. contraindicaţii/intoleranţă la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:

- hipersensibilizare la CF;
- deteriorare severă a funcţiei măduvei osoase în special la pacienţii care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;
- cistită şi obstrucţie a tractului urinar;

sau

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

sau

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

sau

7. antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

8. la pacienţi cu potenţial reproductiv, în vederea prezervării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.

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

**III.2.2.1. Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienţi indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT ≥ 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a

screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

**III.2.2.2. Hepatitele virale**

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei biologice la pacienţii cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminase (Erată G&G: transaminaze) hepatice înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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

- 375 mg/m$^2$ săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.
- precedat de
- pulsterapie cu metil prednisolon (1.000 mg/zi), 1 - 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la 5 mg/zi la 5 luni şi renunţarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "ţintei" terapiei de inducţie a remisiunii.

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

**III.2.3.2. Schema de administrare a rituximabului (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii în GPA şi 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 şi biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obţinerea remisiunii (absenţa semnelor şi simptomelor clinice). În cazul pacienţilor cu risc crescut de recurenţă a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menţinere a remisiunii până la 5 ani.

După inducţia remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar), tratamentul de menţinere a remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar) la pacienţii adulţi cu

GPA şi PAM nu trebuie iniţiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de rituximab (original şi biosimilar).

După inducţia remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menţinere a remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar) la pacienţii adulţi cu GPA şi PAM trebuie iniţiat în interval de 4 săptămâni de la obţinerea remisiunii.

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

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face astfel:

- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)
- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)
- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)

• Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face cu:

- examen clinic
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

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

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii a GPA şi PAM se face la 24 săptămâni

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii a GPA şi PAM se face cu:

- examen clinic
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

**III.2.5. Contraindicaţii şi criterii de excludere a rituximabului (original şi biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive**

1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.

2. pacienţii cu hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.

3. pacienţii cu infecţii cronice active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

4. pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

5. pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

6. hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.

7. sarcina şi alăptarea.

8. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.

9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.

10. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

11. orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.

12. atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).

13. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.

14. pierderea calităţii de asigurat.

**IV. Prescriptori**

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator, imagistice şi histologice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită

• tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)

• tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)

- date legate de boală
• boală nou diagnosticată
• boală cu recădere
• boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creşterea screatininei (Erată G&G: creatininei) cu > 30%)
• boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidităţi
- medicaţie
- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv)
- evaluarea activităţii bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanţ biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

Pentru iniţierea terapiei biologice cu RTX (original şi biosimilar) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original şi biosimilar). Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleaşi criterii de protocol ca şi medicul prescriptor care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu RTX (original şi biosimilar).

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

**Anexa Nr. 1**

Birmingham Vasculitis Activity Score - versiunea 3 (BVAS3)

| | |
|---|---|
| 1. manifestări generale<br>- mialgia<br>- artralgia/artrita<br>- febră > 38° C<br>- scădere ponderală > 2 kg | 6. manifestări cardiovasculare<br>- absenţa pulsului<br>- boala cardiacă valvulară<br>- pericardita<br>- durerea cardiacă ischemică<br>- cardiomiopatia<br>- insuficienţa cardiacă congestivă |
| 2. manifestări cutanate<br>- infarct<br>- purpura<br>- ulcer<br>- gangrena<br>- alte vasculite cutanate | 7. manifestări digestive<br>- peritonita<br>- diaree sanguină<br>- durerea abdominală ischemică |
| 3. manifestări mucoase/oculare<br>- ulcere bucale<br>- ulcere genitale<br>- inflamaţie glandulară<br>- proptosis (semnificativ)<br>- sclerita/episclerita<br>- conjunctivită/blefarită/keratită<br>- vedere înceţoşată<br>- scăderea bruscă a vederii<br>- uveita<br>- modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii) | 8. manifestări renale<br>- hipertensiune arterială<br>- proteinuria > 1+<br>- hematuria > 10 hematii/câmp microscopic<br>- creatinina: 1,41 - 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: 2,83 - 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearence-ului (Erată G&G: clearance-ului) creatininei cu > 25% |
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale<br>- afectarea sinusurilor paranazale<br>- stenoza subglotică<br>- afectarea conductului auditiv<br>- pierderea senzorială a auzului | 9. Manifestări neurologice<br>- cefalee<br>- meningită<br>- confuzie (organic)<br>- crize epileptiforme (non-hipertensive)<br>- accident vascular cerebral<br>- leziune de măduvă a spinării<br>- paralizie de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică senzorială<br>- mononevrită multiplex |
| 5. manifestări pulmonare<br>- wheezing<br>- noduli sau cavităţi<br>- lichid pleural/pleurită<br>- infiltrate | |

| | |
|---|---|
| - afectare endo-bronşică<br>- hemoptizie masivă/hemoragie alveolară<br>- insuficienţă respiratorie | |

**Anexa Nr. 2**

Vasculitis Damage Index (VDI)

| | |
|---|---|
| 1. Manifestări musculo-articulare<br>- atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune<br>- artrită erozivă/deformantă<br>- osteoporoză/colaps vertebral<br>- necroză avasculară<br>- osteomielită | 7. manifestări vasculare periferice<br>- absenţa pulsului (la o extremitate)<br>- al doilea episod de absenţa pulsului (la o extremitate)<br>- stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică<br>- claudicaţie > 3 luni<br>- pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice)<br>- tromboză venoasă complicată |
| 2. manifestări cutanate şi mucoase<br>- alopecia<br>- ulcere cutanate<br>- ulcere bucale | 8. manifestări renale<br>- rata filtrării glomerulare < 50%<br>- proteinuria > 0,5 g/24 h<br>- boală renală în stadiu avansat |
| 3. manifestări oculare<br>- cataractă<br>- modificare retiniană<br>- atrofie optică<br>- afectarea vederii/diplopie<br>- orbie (1 ochi)<br>- orbire (al 2-lea ochi)<br>- distrucţie a peretelui orbital | 9. manifestări neuropsihice<br>- afectare cognitivă<br>- psihoză majoră<br>- crize epileptiforme<br>- accident vascular cerebral<br>- accident vascular cerebral (al 2-lea)<br>- leziuni de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică<br>- mielită transversă |
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- pierderea auzului<br>- blocaj nazal/secreţie cronică/cruste<br>- colaps al şeii nasului/perforaţie septală<br>- sinuzită cronică/leziuni radiologice<br>- stenoză subglotică (fără chirurgie)<br>- stenoză glotică (cu chirurgie) | 10. manifestări digestive<br>- infarct intestinal/rezecţie<br>- insuficienţă mezenterică/pancreatită<br>- peritonită cronică<br>- stricturi esofagiene/chirurgie |

| | |
|---|---|
| 5. manifestări pulmonare<br>- hipertensiune pulmonară<br>- fibroză pulmonară<br>- infarct pulmonar<br>- fibroză pleurală<br>- astm (cronic)<br>- scăderea cronică a respiraţiei<br>- afectarea funcţiei pulmonare | 11. manifestări toxice medicamentoase<br>- insuficienţă gonadală<br>- insuficienţă medulară<br>- diabet zaharat<br>- cistită chimică<br>- neoplazia |
| 6. manifestări cardiace<br>- angina/angioplastia<br>- infarct miocardic<br>- infarct miocardic (ulterior)<br>- cardiomiopatia<br>- boala valvulară<br>- pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza<br>- TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive | |

**Anexa Nr. 3**

**Chestionarul EQ-5D-3L**

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifaţi un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

|¯| Nu am probleme în a mă deplasa

|¯| Am unele probleme în a mă deplasa

|¯| Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

|¯| Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă

|¯| Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul

|¯| Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activităţi obişnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activităţi în familie, timp liber)

|¯| Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite

|¯| Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite

|¯| Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite

Durere/Stare de disconfort

|¯| Nu am dureri sau stare de disconfort

|¯| Am dureri sau o stare de disconfort moderate

|¯| Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Nelinişte/Deprimare

|¯| Nu sunt neliniştit/ă sau deprimat/ă

|¯| Sunt moderat neliniştit/ă sau deprimat/ă
|¯| Sunt extrem de neliniştit/ă sau deprimat/ă

Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteţi imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteţi imagina este marcată cu 0.

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

**Anexa Nr. 4**

**Criterii de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)**

| |
|---|
| 1. Sediment urinar anormal: microhematurie (> 5 hematii/câmp microscopic) sau cilindri hematici<br>2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavităţi, infiltrate fixe<br>3. Ulcere orale sau secreţii nazale (purulente sau sanghinolente)<br>4. Inflamaţie granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereţii vaselor sau arii perivasculare sau extravasculare) |
| Prezenţa a 2 - 4 criterii se asociază cu sensibilitate de 88,2% şi o specificitate de 92,0% |

**15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM**

**I. Indicaţii:**

DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienţi adulţi ale căror tumori exprimă **PD-L1 la ≥ 1%** dintre celulele tumorale şi a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuşi pe bază de platină

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) şi face obiectul unui contract cost-volum.

**II. Criterii de includere:**

1. vârstă peste 18 ani
2. status de performanţă ECOG 0-2
3. pacienţi diagnosticaţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la ≥ 1% (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuşi pe bază de platină

**III. Criterii de excludere:**

1. sarcină/alăptare
2. hipersensibilitate la substanţa(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienţi
3. insuficienţă renală severă
4. pacienţi cu afecţiuni autoimune active*)
5. istoric de imunodeficienţă*)

6. istoric de reacţii adverse severe mediate imun*)

7. afecţiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepţia dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10 mg prednison zilnic)*)

8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecţie HIV , pacienţi care au fost vaccinaţi cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după iniţierea 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 depăşesc riscurile.*

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică** (înainte de efectuarea chimioterapiei şi radioterapiei)

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

**Evaluare înainte de terapia de consolidare/întreţinere cu durvalumab**

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

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariţiei ***unui proces inflamator post-radioterapie*** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).
- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenţie, având în vedere posibilitatea apariţiei unei ***false progresii de boală***. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, 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 1.500 mg la interval de 4 săptămâni. Pacienţii cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcţie de greutate, echivalentă cu IMFINZI 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creşterea greutăţii peste 30 kg.***

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

***Modificarea dozei***

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcţie de siguranţa individuală şi tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse şi de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapia.

• După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacţiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 şi doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

• Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

**Grupe speciale de pacienţi**

***Insuficienţă renală***

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu se cunoaşte efectul insuficienţei renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

***Insuficienţă hepatică***

Datele despre pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece nu este de aşteptat nicio diferenţă de expunere

**V. Monitorizare**

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

• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Tratamentul cu durvalumab poate determina reacţii adverse mediate imun, care necesită o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severităţii precum şi a atitudinii terapeutice.

| **Reacţie adversă** | **Severitate**[a]) | **Modificarea tratamentului cu Durvalumab** | **Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva** |
|---|---|---|---|
| Pneumonită mediată imun/boală pulmonară interstiţială | Grad 2 | Se amână administrarea | Iniţiaţi 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 şi/sau bilirubină totală > 1,5 - 3 x LSN | Se amână administrarea | Iniţiaţi 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 - ≤ 5 x 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 şi bilirubină totală > 2 x LSN fără altă cauză | | |
| Colită sau diaree mediată imun | Grad 2 | Se amână administrarea | Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei |
| | Grad 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv administrarea | |
| Hipertiroidism mediat imun, tiroidită | Grad 2 - 4 | Se amână administrarea până la obţinerea stabilizării clinice | Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8 |
| Hipotiroidism mediat imun | Grad 2 - 4 | Fără modificări | Iniţiaţi terapia de substituţie cu |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | hormoni tiroidieni aşa cum este indicat clinic |
| Insuficienţă corticosuprarenaliană sau hipofizită/hipopituitarism mediat imun | Grad 2 - 4 | Se amână administrarea până la obţinerea stabilizării clinice | Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei şi terapie de substituţie hormonală aşa cum este indicat clinic |
| Diabet zaharat de tip 1 mediat imun | Grad 2 - 4 | Fără modificări | Iniţiaţi tratamentul cu insulină aşa cum este indicat clinic |
| Nefrită mediată imun | Grad 2 cu creatinină serică > 1,5 - 3 x LSN sau valoarea iniţială | Se amână administrarea | Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei |
| | Grad 3 cu creatinină serică > 3 x valoarea iniţială sau > 3 - 6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică > 6 x LSN | Se întrerupe definitiv administrarea | |
| Dermatită sau eritem cutanat trazitoriu (Erată G&G: tranzitoriu) mediat imun (inclusiv pemfigoid) | Grad 2, pentru >1 săptămână | Se amână administrarea | Iniţiaţi 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]) | Iniţiaţi 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 | Se întrerupe definitiv administrarea | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | pozitivă | | |
| Miozită/polimiozită mediată imun | Grad 2 sau 3 | Se amână administrarea[c]) | Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei |
| | Grad 4 | Se întrerupe definitiv administrarea | |
| Reacţii asociate administrării în perfuzie | Grad 1 sau 2 | Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei | Se poate lua în considerare pre-medicaţie ca profilaxie a reacţiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie |
| | Grad 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv administrarea | |
| Infecţii | Grad 3 sau 4 | Se amână administrarea până la stabilizare clinică. | |
| Alte reacţii adverse mediate imun | Grad 3 | Se amână administrarea[d]) | Consideraţi o doză iniţială 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 reacţii adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

[b]) Dacă nu apare o îmbunătăţire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeţi prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluţie (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie iniţiată şi continuată cel puţin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

[c]) Opriţi definitiv administrarea Durvalumab dacă reacţia adversă nu se ameliorează la ≤ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficienţă respiratorie.

[d]) Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficienţă respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

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

• progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic

• toxicitate inacceptabilă,

• după un tratament de maximum 12 luni

• Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a ***falsei progresii de boală***, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienţii stabili clinic cu dovezi iniţiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.

• Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori:** Medicii din specialitatea oncologie medicală."

**16. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB**

**1. Indicaţia terapeutică**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:

• după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau

• la cei care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatin şi ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%*)

_____

*) *Pacienţii cu carcinom urotelial netrataţi anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.*

**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 recidivată inoperabilă.

• status de performanţă ECOG 0 - 2

• pacienţi cu carcinom urotelial netrataţi 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 substanţa de bază sau excipienţi

• Sarcina sau alăptare

**Contraindicaţii relative**:

*) Insuficienţa hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cu boală pulmonară interstiţială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecţie HIV etc.

_____

*) *În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient*.

**III. Tratament**

**Doza şi 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 iniţială 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 până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluată imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

*Doze întârziate sau omise* - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se aşteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menţine un interval de 3 săptămâni între doze.

*Modificările dozei pe durata tratamentului* - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab *(la latitudinea medicului curant)*:**

• În cazul toxicităţilor de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală

• În cazul recurenţei oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3

• În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.

• În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicităţii asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.

**Monitorizarea tratamentului**:

**Evaluare pre-terapeutică**:

• Confirmarea histologică a diagnosticului;

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Monitorizarea răspunsului la tratament şi a toxicităţii**:

• Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 şi maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora

• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

**IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului**:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4 - 8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul (Erată G&G: volumului) tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

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

- Decizia medicului curant

- Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

**V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab (Erată G&G: atezolizumab).

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie (Erată G&G: corticoterapie) sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

**Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită şi ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

**Colită mediată-imun**

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

**Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

**Endocrinopatii mediate-imun**

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

**Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent

**Reacţii asociate perfuziei**

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

**Alte reacţii adverse mediate imun:** pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi administraţi corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3 mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

**VI. Prescriptori**

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

**2. Indicaţia terapeutică**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienţii cu NSCLC cu mutaţii ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

**Acesta (Erată G&G: Această) indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

**I. Criterii de includere**:

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Status de performanţă 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 pacienţii cu mutaţii activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutaţii.

**II. Criterii de excludere**:

• Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina sau alăptare

***Contraindicaţii relative**:*

• Insuficienţa hepatică moderată sau severă

• Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanţă ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată; pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi 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 absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutică:***

• Confirmarea histologică a diagnosticului;

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutaţiile prezente EGFR - în funcţie de decizia medicului curant;

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii 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 funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

• Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

• Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4 mediată imun (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală).

***Grupe speciale de pacienţi***:

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă

***Copii şi adolescenţi***

Siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

***Pacienţi vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

• Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcţie de decizia medicului curant şi de posibilităţile locale

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora

• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

**V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau a tratamentului de susţinere, simptomatic, specific tipului de efect secundar.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie

de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie (Erată G&G: corticoterapie) sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală

**Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită şi ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

**Colită mediată-imun**

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă)

**Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru

apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. AST, ALT şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

**Endocrinopatii mediate-imun**

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

***Modificările funcţiei tiroidiene***

Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

***Insuficienţa suprarenaliană***

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

***Hipofizita***

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg şi

zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

***Diabetul zaharat***

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

**Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent

**Reacţii asociate perfuziei**

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzie trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

**Alte reacţii adverse mediate imun**

Au fost observate: pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic sau miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi administraţi corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3 mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar

medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariţia beneficiului clinic

• Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol.

• Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti oncologie medicală

**3. Indicaţie terapeutică**

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platină (carboplatin sau cisplatin) şi etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienţi adulţi.

**I. Criterii de includere**:

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Indice al statusului de

• performanţa ECOG 0 - 2

• Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

**II. Criterii de excludere**:

• Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina sau alăptare

***Contraindicaţii relative****):

*) *Insuficienţa hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.*

---

*) *În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

**IV. Tratament:**

**Evaluare pre-terapeutică:**

• Confirmarea histologică a diagnosticului;

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Doza şi mod de administrare:**

Pe parcursul fazei de inducţie, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid

administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 şi 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducţie este urmată de o fază de întreţinere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeaşi 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 până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluată imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

**Modificarea dozei:**

Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Grupe speciale de pacienţi:**

*Insuficienţa renală:* nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient.

*Insuficienţa hepatică:* nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient.

*Copii şi adolescenţi:* siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

*Pacienţi vârstnici:* nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

*Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* > 2: pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţia de ES-SCLC.

**V. Monitorizarea tratamentului**

• Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 şi maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora

• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

**VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab (Erată G&G: atezolizumab).

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie (Erată G&G: corticoterapie) sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

**Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită şi ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

**Colită mediată-imun**

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent

în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

**Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

**Endocrinopatii mediate-imun**

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab

poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

**Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent

**Reacţii asociate perfuziei**

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

**Alte reacţii adverse mediate imun:** pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din

punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi administraţi corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3 mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

**VII. 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 reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol.

• Decizia medicului sau a pacientului.

**VIII. Prescriptori**

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

**17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM**

**I. Indicaţii**

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creştere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală iniţială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absenţa crizei viscerale*) simptomatice cu implicaţii majore asupra prognosticului vital pe termen scurt

2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi fără receptor 2 al factorului uman de creştere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal iniţial 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 şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinaţiei hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice**

**II. Criterii de includere:**

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) prezenţi (expresie pozitivă) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă
- Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

**III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

**IV. Tratament:**

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicaţia concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute şi recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

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

**V. Monitorizarea tratamentului:**

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu Ribociclib. După iniţierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu şi la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicaţiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Ribociclib are proprietăţi mielosupresive

**VI. Întreruperea tratamentului:**

- Progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)
- Toxicităţi inacceptabile
- Dacă, datorită reacţiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

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

**18. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM**

**I. Indicaţii:**

**1.** în monoterapie ca tratament de întreţinere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutaţie BRCA (germinală şi/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parţial) la chimioterapie pe bază de platină.

**2.** tratament de întreţinere (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 şi IV) cu mutaţie BRCA1/2 (germinală şi/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parţial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

**II. Criterii de includere:**

a. Vârstă peste 18 ani;

b. ECOG 0-2; ECOG 2 - 4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.

c. diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt/carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară

d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO

e. mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă

f. boală sensibilă la sărurile de platină - în caz de recidivă

g. obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125) - pentru ambele indicaţii

h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

**III. Criterii de excludere/întrerupere:**

a. Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepţia alopeciei)

b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută

c. tratament anterior cu inhibitori PARP

d. efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni

e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)

f. intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni

g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate

h. hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

i. sarcină sau alăptare

**IV. Durata tratamentului:**

Pentru indicaţia 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Pentru indicaţia 2 - 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.

**V. Forma de administrare:**

1. capsule: 400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi şi ulterior la 100 mg x 2/zi

2. comprimate fimate (Erată G&G: filmate) de 100 şi 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 doaza (Erată G&G: doza) se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg). Olaparib capsule (50 mg) nu trebuie înlocuite cu Olaparib comprimate (100 mg şi 150 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferenţelor referitoare la doze şi biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie urmate recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

**VI. Monitorizare:**

a. Imagistic prin examen CT/RMN

b. hemoleucograma - lunar

**VII. Situaţii particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:

a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A

b. insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

c. status de performanţă ECOG 2-4

d. persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

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

**19. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

• Leucemia limfocitară cronică (LLC)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

Pacienţii **adulţi** (peste 18 ani) cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)**

• Primă linie de tratament:

- **în asociere cu Obinutuzumab**

- **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

• A doua linie de tratament:

- **în asociere cu rituximab** - pacienţi care au primit anterior cel puţin un tratament

- **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

- **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

• Linia de tratament 3+:

- **în asociere cu rituximab** - pacienţi care au primit anterior cel puţin un tratament

- **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

- **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

- **în monoterapie** - în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi care au avut eşec atât la chimioterapie şi imunoterapie cât şi la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situaţii excepţionale în care pacienţii sunt recăzuţi sau refractari la chimioterapie şi immunoterapie (Erată G&G: imunoterapie) şi nu sunt eligibili

pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B şi nu există alternative terapeutice (pacienţii nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):

• Linia de tratament 2 +:

- **în monoterapie -** în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - la pacienţi care au avut eşec la chimioterapie şi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Sarcină

**IV. TRATAMENT**

• Comprimate filmate, concentraţie 10 mg, 50 mg, 100 mg

**Doza recomandată:**

Calendarul de titrare a dozei

Doza iniţială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicaţiilor din Tabelul 1.

**Tabelul 1: Calendarul creşterii dozei**

| **Săptămâna** | **Doza zilnică de venetoclax** |
|---|---|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |
| 5 şi 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 combinaţie 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.

- 1.000 mg în Zilele 8 şi 15 ale Ciclului 1 şi 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** şi 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 pe 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*) | |
| | 1.000 mg iv | 1.000 mg iv | 1.000 mg iv | | 1.000 mg iv | | | | 1.000 mg iv | |

*) A fiecărui ciclu de 28 de zile.

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul "Calendarul creşterii dozei"), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab, Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei şi a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/$m^2$ administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/$m^2$ administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

Sau

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/$m^2$ administrare intravenoasa în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată în doză fixă 1.600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

| | Înaintea ciclului 1 | | | | | Ciclul 1 | Ciclurile 2 - 6 | Ciclurile 7 - 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| VENETOCLAX | Săpt. 1 | Săpt. 2 | Săpt. 3 | Săpt. 4 | Săpt. 5 | | | |
| | 20 mg pe 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 | |
| | | | | | | 375 mg/ $m^2$ iv | 1.600 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.

**Mod de administrare**

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariţiei ineficacităţii.
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghiţite.
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineaţa pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla şi de fruct stea (carambola).

**Ajustarea dozelor:**

**a. Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.**

- Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.
- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză.
- În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabelul 2).
- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SIT, trebuie să se respecte instrucţiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală.

**b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.**

- Venetoclax trebuie oprit în cazul apariţiei oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic, neutropeniei de grad 3 sau 4 însoţită de infecţie sau febră, sau a toxicităţii hematologice de grad 4, cu excepţia limfopeniei.
- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul iniţial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză.
- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou şi în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2.
- Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
- Pentru pacienţii care necesită o scădere a dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.

**Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT şi al altor tipuri de toxicitate**

| Doza la momentul întreruperii (mg) | Doza la reluarea tratamentului (mg[a])) |
|---|---|
| 400 | 300 |
| 300 | 200 |
| 200 | 100 |
| 100 | 50 |
| 50 | 20 |
| 20 | 10 |

[a]) Doza modificată trebuie continuată timp de (Notă G&G: lipsă text) săptămână înainte de creşterea acesteia.

**b. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A**

Tabelul 3: Managementul potenţialelor interacţiuni ale Venclyxto cu inhibitori CYP3A

| Inhibitori | Iniţiere şi perioada de ajustarea (Erată G&G: ajustare) | Doza zilnică stabilă (După perioada de ajustare) |
|---|---|---|
| Inhibitor CYP3A puternic | Contraindicat | Reduceţi doza de Venclyxto cu cel puţin 75% |
| Inhibitor CYP3A moderat | Reduceţi doza de Venclyxto cu cel puţin 50% | |
| a Evitaţi utilizarea concomitentă a Venclyxto cu inhibitori moderaţi CYP3A la iniţiere şi pe durata perioadei de titrare a dozei. Consideraţi tratamente alternative sau reduceţi doza de Venclyxto aşa cum este descris în acest tabel. | | |

Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A creşte expunerea la venetoclax şi poate creşte riscul de apariţie a SLT, în perioada de iniţiere a tratamentului şi în perioada de ajustare a dozei, şi de apariţie a altor fenomene toxice.

Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeaşi zi.

- În cazul în care pacientul a omis o doză şi au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.

- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă.

- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

**V. CONTRAINDICAŢII**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conţin sunătoare
- Sarcina
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei

**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)**

**Prevenirea apariţiei sindromului de liză tumorală:**

• Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.

• Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei.

• Riscul de apariţie a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulţi factori:

- încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul > 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) > 25 x $10^9$/l] creşte riscul apariţiei SLT în momentul iniţierii tratamentului cu venetoclax.

- funcţia renală diminuată (clearance al creatininei [ClCr] < 80 ml/min contribuie la creşterea suplimentară a riscului

• Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

**Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax:**

- Evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)

- Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.

**Măsurile profilactice**

- Hidratare. Pacienţii trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele iniţierii tratamentului şi în zilele iniţierii tratamentului şi la fiecare creştere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în funcţie de starea clinică şi de riscul general de SLT sau în cazul pacienţilor care nu pot menţine o hidratare corespunzătoare pe cale orală

- Medicamente care scad acidul uric. La pacienţii cu concentraţii crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de iniţierea tratamentului cu venetoclax şi pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.

- Analize de laborator.

**a.** Înainte de administrarea dozei:

• efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienţilor înainte de administrarea dozei iniţiale, în vederea evaluării funcţiei renale şi a corectării valorilor anormale preexistente.

• testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creştere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.

**b**. După administrarea dozei:

• pentru pacienţii cu risc de apariţie a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore şi la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.

• dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.

• nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.

• acelaşi program de monitorizare se va efectua la iniţierea dozei de 50 mg şi după aceea la pacienţii care continuă să fie cu risc la creşterea ulterioară a dozei.

- Spitalizare. În funcţie de evaluarea medicului, unii pacienţi, mai ales cei cu risc crescut de apariţie a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie şi monitorizare mai susţinute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea şi în cazul următoarelor creşteri ale dozei.

**Neutropenie şi infecţii**

- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.

- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienţii cu neutropenie severă

- Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecţie. Infecţiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene şi întreruperea sau reducerea dozei, după caz

**VII. GRUPE SPECIALE DE PACIENŢI**

• **Insuficienţa renală**

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (CICr > 30 ml/min şi < 90 ml/min).

- La pacienţii cu insuficienţă renală (CICr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie şi monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariţie a SLT în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Nu a fost stabilită siguranţa utilizării la pacienţii cu insuficienţă renală severă (ClCr < 30 ml/minut) sau la pacienţii dializaţi, iar doza recomandată pentru aceşti pacienţi nu a fost stabilită. Venetoclax poate fi administrat pacienţilor cu insuficienţă renală severă numai dacă beneficiul depăşeşte riscul şi aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariţie a SLT.

• **Insuficienţa hepatică.**

- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie

monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă o scădere a dozei cu cel puţin 50% în timpul tratamentului; aceşti pacienţi trebuie să fie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

• **Copii şi adolescenţi**

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea venetoclax la copii cu vârsta mai mică de 18 ani.

## VIII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

• Sindrom de liză tumorală

• Neutropenie şi infecţii

• Imunizare

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul şi după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

• Inductori ai CYP3A

• Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la femei.

- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax şi timp de cel puţin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax şi timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaşte dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale şi de aceea femeile care utilizează contracepţie hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

• Sarcina şi alăptarea

- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

• Fertilitate

- Nu sunt disponibile date privind efectul venetoclax asupra fertilităţii la om. Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienţi de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

## IX. INTERACŢIUNI

• **Inhibitori ai CYP3A**

- Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei din cauza riscului crescut de SLT

- La iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei, trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacin, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil). În aceste cazuri trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice. În cazul în care trebuie să se utilizeze un inhibitor moderat al CYP3A, doza de iniţiere a venetoclax şi dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie să fie reduse cu cel puţin 50%

- În cazul pacienţilor care au încheiat perioada de ajustare a dozei şi primesc o doză zilnică stabilă de venetoclax, aceasta trebuie să fie redusă cu 50% atunci când

se utilizează concomitent inhibitori moderaţi ai CYP3A şi cu 75% atunci când se utilizează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului

- Trebuie evitată utilizarea produselor care conţin grapefruit, portocale de Sevilla şi fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conţin inhibitori ai CYP3A.

• **Inhibitori ai gp-P şi ai BCRP**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex. rifampicină) şi ai BCRP la iniţierea şi în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P şi al BCRP, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

• **Inductori ai CYP3A**

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducţie a CYP3A mai mică. Produsele care conţin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacităţii

• **Azitromicină**

- În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax

• **Medicamente care scad aciditatea gastrică**

- Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagonişti ai receptorilor H2, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilităţii venetoclax

• **Chelatori ai acizilor biliari**

- Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbţia 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 interacţiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puţin 4 - 6 ore după chelator.

• **Warfarină**

- se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internaţional normalizat (INR) la pacienţii care utilizează warfarină

• **Substraturi ale gp-P, BCRP şi OATP1B1**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauţie. 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 potenţială interacţiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată

concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicităţii legate de statine.

**X. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT**

Eficacitatea tratamentului cu venetoclax în **LLC** se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL)

**XI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

- progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient
- scăderea dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni după două întreruperi succesive ale dozei de venetoclax în cazul apariţiei oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic, neutropeniei de grad 3 sau 4 însoţită de infecţie sau febră, sau a toxicităţii hematologice de grad 4, cu excepţia limfopeniei
- sarcină

**XII. PRESCRIPTORI:**

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

**20. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 192 cod (L01): DCI TISAGENLECLEUCEL se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

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

**1. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

• Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

**II. CRITERII DE INCLUDERE:**

• Pacienţii copii şi adolescenţi şi pacienţii adulţi tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare;

Nota. La pacienţii cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc

**III. CONTRAINDICAŢII:**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• Trebuie avute în vedere contraindicaţiile privind chimioterapia de limfodepleţie.

**IV. TRATAMENT**

• Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;

• Terapia trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice şi instruit pentru administrarea medicamentului şi monitorizarea pacienţilor trataţi cu tisagenlecleucel;

• Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab şi echipament de urgenţă pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariţiei

sindromului de eliberare de citokine. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore;

• Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;

• De regulă, fabricarea şi eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.

• Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.

• Tratamentul va fi iniţiat după obţinerea consimţământului informat al pacientului/aparţinătorilor acestuia.

Doze

*Doze la pacienţii copii şi adolescenţi şi la pacienţii adulţi tineri, cu LAL cu celulă de tip B*

- Pentru pacienţii cu o greutate corporală de 50 kg şi sub: 0,2 până la 5,0 x $10^6$ celule T CAR viabile/kg corp;

- Pentru pacienţii cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la 2,5 x $10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcţie de greutatea corporală).

Condiţii premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleţie)

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

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

*LAL cu celulă de tip B*

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleţie este:

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

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

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

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

*Tratament premergător*

Pentru a reduce la minimum posibilele reacţii acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol şi difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizaţi corticosteroizi decât în caz de urgenţă cu potenţial letal.

*Monitorizare după perfuzare*

- Pacienţii trebuie monitorizaţi zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne şi simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice şi alte toxicităţi. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare şi la apariţia primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine şi/sau ale evenimentelor neurologice;
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienţii trebuie sfătuiţi să rămână în proximitatea (la o distanţă 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 precauţie de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Acest medicament conţine celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauţie (să poarte mănuşi şi ochelari de protecţie) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecţioase, asemănător oricărui material de origine umană.

*Pregătirea pentru administrarea perfuziei*

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

Decongelarea tisagenlecleucel şi administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans şi ajustat în funcţie de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat şi ajuns la temperatura ambientală (20° C - 25° C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menţine 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 depleţie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitaţională. Trebuie perfuzat conţinutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluţie de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei şi pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

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

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:**

• Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului şi numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.

• Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecţiunile de mai jos:

- Reacţii adverse grave nerezolvate (mai ales reacţii pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
- Infecţie activă necontrolată;
- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleţie.

• Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic şi terapeutic împotriva infecţiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecţii existente.

• În cazul neutropeniei febrile, infecţia trebuie evaluată şi tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide şi alte măsuri de susţinere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, ţesuturi sau celule.

• La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca remisie completă (CR) sau, remisie completă cu hemograma incompletă (CRi)

- Remisia completă (CR) este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară şi recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite > 100000/µl şi număr absolut de neutrofile > 1000/µl) fără transfuzie sanguină
- Remisie completă cu recuperare hematologică incompletă (CRi) este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară şi fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite < 100 000/µl şi număr absolut de neutrofile < 1000/µl)

• Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienţilor după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sângelui periferic şi al măduvei osoase, examen SNC, examen fizic şi al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani şi apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani

Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greaţă, vărsături, diaree, diaforeză, erupţii cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficienţă cardiacă şi aritmie, insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică, însoţită 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) şi 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 limfodepleţie, infecţie activă şi debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.

- În aproape toate cazurile, apariţia 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 funcţie de tabloul clinic al pacientului şi 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 şi disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.

- În situaţii de urgenţă cu potenţial letal, se pot administra corticosteroizi.

- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniştilor factorului de necroză tumorală (TNF).

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

| | |
|---|---|
| - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creşterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut şi/sau necesitatea ventilaţiei mecanice<br>- Deteriorare rapidă a stării clinice | - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>Dacă nu există nicio reacţie de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.<br>Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br>• Dacă nu are loc o îmbunătăţire clinică în 12 - 18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situaţia se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză iniţilă (Erată G&G: iniţială), apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele şi oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |

• Reacţii adverse de natură neurologică

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conştienţă, convulsii, afazie şi tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienţii trebuie diagnosticaţi şi trataţi în funcţie de fiziopatologia existentă şi în conformitate cu protocoalele locale.

- Cele mai mult (Erată G&G: multe) tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel şi au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor (Erată G&G: evenimente) 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.

• Pacienţii pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleţie şi perfuzarea tisagenlecleucel şi trebuie trataţi conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creştere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel trebuie monitorizaţi pe toată durata vieţii pentru a se identifica apariţia neoplaziilor secundare.

• Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienţii cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauţie, cum sunt măsuri de precauţie împotriva infecţiilor, profilaxie cu antibiotic şi înlocuirea imunoglobulinei în funcţie de vârstă şi în conformitate cu recomandările standard.

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

• Pacienţii cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficienţă renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenţie specială.

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

• Screening-ul pentru HBV, HCV şi HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienţii trataţi cu medicamentele direcţionate împotriva celulelor B şi pot determina apariţia hepatitei fulminante, insuficienţei hepatice şi decesului.

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

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

• Pacienţii care nu au fost expuşi anterior la dextran şi dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observaţi cu atenţie în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

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

**VI. PRESCRIPTORI:**

Tratamentului (Erată G&G: Tratamentul) se prescrie şi se administrează de către medicii din specialităţile hematologie şi onco-hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obţinerea avizului Comisiei de terapii celuare (Erată G&G: celulare) a Ministerului Sănătăţii. Pentru evaluarea indicaţiei de tisagenlecleucel şi aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 şi se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a MS.

**2. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

• Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

**II. CRITERII DE INCLUDERE:**

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

**III. CONTRAINDICAŢII:**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• Trebuie avute în vedere contraindicaţiile privind chimioterapia de limfodepleţie.

**IV. TRATAMENT**

• Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;

• Terapia trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice şi instruit pentru administrarea medicamentului şi monitorizarea pacienţilor trataţi cu tisagenlecleucel;

• Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab şi echipament de urgenţă per fiecare pacient pentru eventualitatea apariţiei sindromului de eliberare de citokine. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore;

• Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;

• De regulă, fabricarea şi eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.

• Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.

• Tratamentul va fi iniţiat după obţinerea consimţământului informat al pacientului.

Doze

*Doze la pacienţii adulţi cu DLBCL*

0,6 până la 6 x $10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcţie de greutatea corporală).

Condiţii premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleţie)

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

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

*DLBCL*

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleţie este:

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

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

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

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

*Tratament premergător*

Pentru a reduce la minimum posibilele reacţii acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol şi difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizaţi corticosteroizi decât în caz de urgenţă cu potenţial letal.

*Monitorizare după perfuzare*

- Pacienţii trebuie monitorizaţi zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne şi simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice şi alte toxicităţi. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare şi la apariţia primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine şi/sau ale evenimentelor neurologice.
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienţii trebuie sfătuiţi să rămână în proximitatea (la o distanţă 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 precauţie de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Acest medicament conţine celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauţie (să poarte mănuşi şi ochelari de protecţie) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecţioase, asemănător oricărui material de origine umană.

*Pregătirea pentru administrarea perfuziei*

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

Decongelarea tisagenlecleucel şi administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans şi ajustat în funcţie de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat şi ajuns la temperatura ambientală (20° C - 25° C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menţine 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 depleţie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitaţională. Trebuie perfuzat conţinutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluţie de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei şi pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

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

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:**

• Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului şi numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.

• Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecţiunile de mai jos:

- Reacţii adverse grave nerezolvate (mai ales reacţii pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
- Infecţie activă necontrolată;
- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleţie.

• Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic şi terapeutic împotriva infecţiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecţii existente.

• În cazul neutropeniei febrile, infecţia trebuie evaluată şi tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide şi alte măsuri de susţinere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, ţesuturi sau celule.

• La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parţial; pacienţii cu răspuns parţial se reevaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirmării obţinerii răspunsului complet

• Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienţilor după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de măduvă osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9, 12, 18 şi 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani

Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greaţă, vărsături, diaree, diaforeză, erupţii cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficienţă cardiacă şi aritmie, insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică, însoţită 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) şi limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.

- Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienţi adulţi cu DLBCL.

- În aproape toate cazurile, apariţia 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 funcţie de tabloul clinic al pacientului şi 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 şi disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.

- În situaţii de urgenţă cu potenţial letal, se pot administra corticosteroizi.

- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniştilor factorului de necroză tumorală (TNF).

| **Severitatea sindromului de eliberare de citokine** | **Tratament** |
|---|---|
| ***Sindrom prodromal***:<br>Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecţie; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susţinere simptomatică. |
| ***Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenţie uşoară - unul sau mai multe dintre următoarele simptome***:<br>- Febră mare<br>- Hipoxie<br>- Hipotensiune arterială uşoară | Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos şi/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar. |
| ***Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenţie moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome***: | • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilaţie mecanică şi/sau alte măsuri de susţinere, după cum este necesar. |

| | |
|---|---|
| - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide şi susţinere vasopresoare<br>- Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creşterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut şi/sau necesitatea ventilaţiei mecanice<br>- Deteriorare rapidă a stării clinice | • Se administrează tocilizumab.<br>- Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră<br>- Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>Dacă nu există nicio reacţie de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.<br>Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br>• Dacă nu are loc o îmbunătăţire clinică în 12 - 18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situaţia se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză iniţilă (Erată G&G: iniţială), apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele şi oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |

• Reacţii adverse de natură neurologică

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conştienţă, convulsii, afazie şi tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienţii trebuie diagnosticaţi şi trataţi în funcţie de fiziopatologia existentă şi în conformitate cu protocoalele locale.

- Cele mai mult (Erată G&G: multe) tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel şi au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor (Erată G&G: evenimente) neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.

• Pacienţii pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleţie şi perfuzarea tisagenlecleucel şi trebuie trataţi conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creştere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul

primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel trebuie monitorizaţi pe toată durata vieţii pentru a se identifica apariţia neoplaziilor secundare.

• Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienţii cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauţie, cum sunt măsuri de precauţie împotriva infecţiilor, profilaxie cu antibiotic şi înlocuirea imunoglobulinei în funcţie de vârstă şi în conformitate cu recomandările standard.

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

• Pacienţii cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficienţă renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenţie specială.

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

• Screening-ul pentru HBV, HCV şi HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienţii trataţi cu medicamentele direcţionate împotriva celulelor B şi pot determina apariţia hepatitei fulminante, insuficienţei hepatice şi decesului.

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

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

• Pacienţii care nu au fost expuşi anterior la dextran şi dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observaţi cu atenţie în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

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

**VI. PRESCRIPTORI:**

Tratamentul se prescrie şi se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obţinerea avizului Comisiei de terapii celuare (Erată G&G: celulare) a Ministerului Sănătăţii. Pentru evaluarea indicaţiei de tisagenlecleucel şi aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 şi se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătăţii.

**Anexa Nr. 1**

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

## CERERE DE EVALUARE A INDICAŢIEI DE TRATAMENT CU CAR-T

**Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătăţii**

*(se va completa în două exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare şi unul care va fi trimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil)*

| | |
|---|---|
| Nume: | Prenume: |
| CNP: | CI/Certificat de naştere: |
| Vârsta:<br>Aresă (Erată G&G: Adresă): | Tel:<br>E-mail: |
| **Reprezentant legal/Persoana de contact** *(se va completa în cazul pacienţilor minori):* | |
| Nume: | Prenume: |
| CNP: | CI: |
| Adresă: | Grad de rudenie:<br>Tel:<br>E-mail: |

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

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

## A. ELEMENTE DE SUSŢINERE A DIAGNOSTICULUI

| | |
|---|---|
| Data Diagnostic: | |
| Diagnostic antecedent de Limfom folicular Da/NU | Dacă DA:<br>- Data .....<br>- Linii de tratament anterioare:<br>1. ..... oprită în luna/anul..... rezultat .....<br>2. ..... oprită în luna/anul..... rezultat .....<br>3. ..... oprită în luna/anul..... rezultat ..... |
| 1. Examen HP de Limfom cu celula mare B - GCB/NonGCB/primar mediastinal<br>2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B<br>- Data .....<br>- Linii de tratament anterioare:<br>1. ..... oprită în luna/anul..... rezultat .....<br>2. ..... oprită în luna/anul..... rezultat .....<br>3. ..... oprită în luna/anul..... rezultat ..... | |
| Data exactă a ultimului tratament: | |
| Prindere SNC în antecedente: Da/NU: | |
| Ultima puncţie lombară care documentează remisiunea ..... (data) | |
| Ultimul PET ..... (data). Boală activă: DA/NU | |
| Ultima analiză a măduvei osoase: ..... (data). Boală activă: DA/NU | |
| Numărul total de limfocite ..... nr x 10^9/L | |

## B. BILANŢUL ACTUAL

| |
|---|
| Situaţia bolii la momentul formulării cererii de de CAR-T: |
| Funcţia cardiacă: EKG şi FEVS *(ecocardiograma)*<br>- FEV > 40%<br>- evaluare ecografică pentru pericardită |
| Funcţia hepatică:<br>- AST, ALT, LDH, bilirubină, γGT (AST/ALT < 5 x ULN; bilirubina < 2 mgl/dL; limita crescută acceptată pentru Sindromul Gilbert) |

| | |
|---|---|
| Funcţia renală: uree, creatinină, acid uric<br>Clearence (Erată G&G: Clearance) la creatinină > 30 mL/min | |
| Hemoleucograma:<br>ANC > 1 x 10^9/L | |
| Imagistica SNC (RMN cap):<br>IRM nu este solicitat excepţie făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| Puncţie lombară:<br>Puncţia lombară nu este cerută excepţie făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| Fertilitate:<br>Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină din ser sau urină negativ | |
| Istoric de malignitate:<br>(Este obligatorie absenţa istoricului de malignitate altul decât carcinomul in situ: cervix, vezică, sân, cu excepţia cazului în care este liber de boală şi în afara tratamentului de mai mult de 3 ani) | |
| Istoric de boli autoimune:<br>(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: | |
| Existenţa sau suspiciunea unei infecţii fungice, bacteriene, virale sau alt tip: | |
| Funcţia pulmonară *(teste funcţionale ventilatorii - opţional)*: | |
| **Markeri infecţioşi: (cu 30 zile înainte de afereza)**<br>Ac anti HIV 1 şi HIV 2<br>HIV p24 antigen<br>HIV 1/2 PCR<br>Ag HBs<br>Anti HBs<br>Anti HBc<br>HBV PCR<br>Anti HCV<br>HCV PCR | <br><br>THPA<br>Anti HTLV 1 şi 2<br>CMV Anti IgG<br>CMV Anti IgM<br>EBV Anti IgG<br>EBV Anti IgM<br>Toxoplasma Anti IgG<br>Toxoplasm (Erată G&G: Toxoplasma) Anti IgM<br>Altele: |
| Evaluare psihiatrică: | |
| Alte boli asociate: | |
| Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu CAR-T: | |
| Alte observaţii *(probleme sociale etc).* | |

Ţinând cont de tipul de boală şi de evoluţia acesteia, este de apreciat că la nivelul cunoştinţelor medicale actuale, acest pacient are şanse mai mari de supravieţuire prin efectuarea unui tratament cu CAR-T.

| | |
|---|---|
| Data: | Semnătura şi parafa medicului curant: |
| Unitatea medicală: | Ştampila unităţii medicale: |

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

| | | |
|---|---|---|
| Data primirii cererii: | | |
| Data analizării cererii: | | |
| Rezultatul cererii *(indicaţie de terapie CAR-Tt):* | ¯\| DA | ¯\| NU |
| Motivarea formulată de comisie: | | |
| Nivel de urgenţă: | ¯\| Ridicat | ¯\| Mediu |
| Centrul de Transplant desemnat: ..... | | |
| Centrul de transplant are obligaţia să confirme preluarea pacientului şi includerea în programul său de transplant, în termen de 7 zile lucrătoare. | | |
| Alte observaţii ale comisiei: | | |

**Avizul Comisiei I.C. Fundeni:**

| | |
|---|---|
| ¯\| DA | ¯\| NU |
| Data: | |

## COMISIA DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Preşedinte:** | | Nume:<br>Prof. Dr. Alina Tanase | Semnătura şi parafa: |
| **Membrii** | 2. | Nume:<br>Prof. Dr. Anca Colita | Semnătura şi parafa: |
| | 3. | Nume:<br>Conf. Dr. Smaranda Arghirescu | Semnătura şi parafa: |
| | 4 | Nume:<br>Conf. Dr. Andrei Colita | Semnătura şi parafa: |
| | 5 | Nume: | Semnătura şi parafa: |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Conf. Dr. Horia Bumbea | |
| | 6 | Nume:<br>Conf. Dr. Erzsebet Lazar | Semnătura şi parafa: |
| | 7 | Nume:<br>Dr. Angela Dascalescu | Semnătura şi parafa: |
| | 8 | Nume:<br>Dr. Ciprian Tomuleasa | Semnătura şi parafa:" |

**21. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM**

**I. Indicaţia terapeutică**

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbaţii adulţi, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

**II. Criterii de includere în tratament**

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala în stadiu metastatic - confirmat imagistic
- Pentru indicaţia nr. 1 de mai sus - pacienţi recent diagnosticaţi, cu risc ridicat, definit ca prezenţa a cel puţin 2 dintre următorii 3 factori de risc:

• scor Gleason ≥ 8

• prezenţa a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă

• prezenţa unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici

- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicaţia prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicaţia postchimioterapie), definită astfel:

a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau

b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);

- funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate

a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1

b. pacienţi asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

**III. Criterii de excludere**

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficienţa cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracţiei de ejecţie cardiacă scăzută semnificativ.

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);

- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de abirateron înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă

- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă

- insuficienţă hepatică severă;

- hepatită virală activă sau simptomatică;

- hipertensiune arterială necontrolabilă;

- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară

- administrare concomitentă a Ra-223

**IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimate de 250 mg (se utilizează pentru indicaţiile 2 şi 3) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicaţia 1 şi 2)**

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (**2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicaţia 1; 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicaţia 2, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicaţia 3**). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cuabirateronum.

- NU se administrează cu alimente (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică laabirateron).

- Se administrează la cel puţin două ore după masă şi nu trebuie consumate alimente cel puţin o oră după administrarea tratamentului.

- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.

- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.

- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor de exces de mineralocorticoizi

- În cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

**Înainte de iniţierea tratamentului:**

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică
- potasiu,sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

**Periodic:**

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nuau fost castraţi chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcţiei cardiace.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum**

a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:

**Progresie radiologică**, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;

• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor

scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi;

**Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creşterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

**Progresia valorii PSA:** creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcţiei cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creşterea transaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicităţii de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie,edeme şi alte toxicităţi de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.

**VII. Prescriptori:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi."

**22. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM**

**A. CANCER DE PROSTATĂ**

**Cancerul de prostată** reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce priveşte incidenţa, aceasta este în continuă creştere din cauza tendinţei marcate de îmbătrânire a populaţiei. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creştere medie estimată a incidenţei de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecţiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienţii pot beneficia de terapii cu intenţie curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecinţele acestor abordări diagnostice şi terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienţilor în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.

- reducerea incidenţei metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.

- reducerea ratei mortalităţii specifice.

Tabloul clinic al pacienţilor cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuşeul rectal, simptome sugestive pentru infecţie de tract urinar, obstrucţie vezicală, disfuncţie erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tuşeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine şi a scorului Gleason (cu excepţia pacienţilor vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea şi evaluarea gradului de risc al pacienţilor diagnosticaţi cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. şi I.3.A.).

În mod tradiţional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizaţi în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/şi M+) precum şi în stadiile avansate local (T3 şi T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum şi la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezenţa a cel puţin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 şi 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiţionale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condiţiile unui profil de siguranţă şi tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Iniţierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ şi durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii şi conferă un avantaj statistic semnificativ de supravieţuire (specifică şi globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienţi şi poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienţii cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurenţă locoregională şi biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum şi reducerea mortalităţii specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială creşte complianţa la terapie a pacienţilor prin reducerea numărului de injecţii precum şi a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative şi meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate şi profil de siguranţă echivalente cu alţi analogi LHRH.

**B. CANCER MAMAR**

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- şi perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opţiunea terapeutică standard. Date recente evidenţiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficace, ce poate oferi un avantaj de supravieţuire şi are un profil de siguranţă şi tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieţii raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablaţia ovariană cu analogi LHRH şi polichimioterapie.

**I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuprorelină**

**I.1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată**

1. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicaţie de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) şi care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativă)
3. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenţionale
4. pacienţi cu cancer de prostată localizat şi volum prostatic > 50 $cm^3$, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienţi cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- şi/sau adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

**I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată**

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanţă magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

**I.3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată**

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece niciun test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenţei unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferenţiată (scor Gleason > 7) sau PSA > 20 ng/l

**II. Schema terapeutică a pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină**

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

**Scheme terapeutice recomandate pentru pacienţii cu cancer de prostată în tratament cu acetat de leuprorelină**

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcţie de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**

2. Terapie paleativă la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcţie de evoluţia simptomatologiei şi nivelul calităţii vieţii, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obţinerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprolină (sau alţi analogi de LHRH)**

3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:

3.a. pacienţi cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formaţiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):

- **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei şi continuat timp de 4 luni după iniţierea acesteia**

3.b. pacienţi cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):

**- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei şi continuat timp de 18 - 36 luni după iniţierea acesteia**

3.c. pacienţi cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b şi PSA < 10 ng/ml şi scor Gleason < 7) şi volum prostatic > 50 $cm^3$, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

**- acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial iniţiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**

4. Pacienţi cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei:

**- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei şi continuat timp de minim 6 luni după iniţierea acesteia (maxim 3 ani).**

5. Pacienţi pN+ sau cu risc mare de recurenţă biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA < 12 luni):

- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

6. Recidivă biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcţie de simptomatologia, calitatea vieţii pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

A. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

B. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienţii cu boală metastatică.

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;

- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

**IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienţilor cu cancer de prostată**

A. Pacienţi care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi

B. Pacienţi cu cancer de prostată metastatic şi risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

**V. Prescriptori:** iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

**C. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ**

**Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină**

**Endometrioza** afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană şi corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalenţa exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie şi confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este iniţiată frecvent pe criterii clinice şi/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) şi este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) şi/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agonişti ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acţiune complementare precum stimularea apoptozei şi reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B şi VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicaţie eficientă şi bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum şi în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experienţă clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau

combinaţii estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum şi în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agonişti GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susţin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilităţii asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro creşte de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

**Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină** survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecţiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzaţie de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncţia organelor reproducătoare precum şi a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acţiune sugerat constă în inhibiţia de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol şi progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin şi lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei şi hematocritului precum şi reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

**I. Criterii de includere a pacienţilor în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină**

**1. Categorii de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină**

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- şi/sau postoperatorie

C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenţiei chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină şi care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care intervenţia chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină**

A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)

B. Examen fizic complet

C. Ultrasonografie pelviană

D. Examene de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

E. Test de sarcină

F. Prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) şi/sau histopatologic

**3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină**

a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)

b. Alte investigaţii paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

**II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuprorelină**

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

**Scheme terapeutice recomandate:**

**1. Endometrioză**

**- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

**2. Endometrioză severă, dificil controlată**

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni + terapie "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

**3. Endometrioză cu infertilitate secundară**

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro

**4. Leiomiomatoză uterină**

**- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

**III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină**

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilităţii pelviene, a dispareuniei severe precum şi a induraţiei pelviene. Sensibilitatea şi induraţia pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea

simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu şi Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densităţii minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la iniţierea terapiei.

**IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină**

**A. Paciente care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:**

1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi

2) femei gravide sau care intenţionează să rămână gravide în timpul acestui tratament

3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată

**B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauţie la femeile care alăptează**.

**V. PRESCRIPTORI:** Medici din specialitatea obstetrică ginecologie."

**23. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 204 cod (L040C): DCI GOSERELINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 204, cod (L040C): DCI GOSERELINUM**

**1. ONCOLOGIE**

**I. Definiţia afecţiunii:**

• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)

• Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)

• Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg şi Goserelin implant 10,8 mg)

**II. Stadializarea afecţiunii:**

• Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III şi IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)

• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I şi II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)

• Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)

• Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):

- Carcinomului (Erată G&G: Carcinom) de prostată metastazat;

- Carcinomului (Erată G&G: Carcinom) de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;

- Adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;

- Adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;

- Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

**1. Cancerul de sân** (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;

- **Parametrii clinico-paraclinici**:

- cancerului (Erată G&G: cancer) 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:**

○ **Goserelin implant, 3,6 mg:**

• **Vârstă, sex**: bărbaţi

• **Parametrii clinico-paraclinici**: cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

○ **Goserelin implant, 10,8 mg:**

• **Vârstă, sex**: bărbaţi

• **Parametrii clinico-paraclinici:**

- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;

- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;

- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;

- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;

- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

**Doza:**

• 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

**Perioada de tratament:**

**• Goserelin implant, 3,6 mg:**

În cancerul de sân incipient: cel puţin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut 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 supravieţuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg)

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

**Parametrii clinico-paraclinici:**

**Cancerul de sân:**

• examen fizic,

• examene de laborator ale sângelui,

• imagistică (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcţie de evoluţia bolii)

**Cancerul de prostată:**

• monitorizarea PSA;

• creatinina, hemoglobina şi monitorizarea funcţiei hepatice;

• scintigrafie osoasă, ultrasunete şi radiografie pulmonară.

**Periodicitate:**

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală şi contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanţă (M0), urmărirea pacienţilor se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanţă (M1) urmărirea pacienţilor se face la fiecare 3 - 6 luni.

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

**Reacţii adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

**Contraindicaţii pentru goserelin implant 3,6 mg:**

Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

**Contraindicaţii pentru goserelin implant 10,8 mg:**

Hipersensibilitate la goserelină, la alţi analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienţi.

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

**2. ENDOMETRIOZA**

**I. Definiţia afecţiunii:**

• Endometrioză

**II. Stadializarea afecţiunii:**

• Endometrioză stadiile I, II, III şi IV

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

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză

- parametrii clinico-paraclinici: prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) şi/sau histopatologic

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

• doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

• perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

• parametrii clinico-paraclinici:

- **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea

- **paraclinic:** reduce dimensiunile şi numărul leziunilor endometriale.

• periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.

Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.

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

• Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

Co-morbidităţi: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituţie hormonală, adiţională (un preparat estrogenic şi un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum şi simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauţie la femeile cu afecţiuni metabolice osoase

• Non-responder

• Non-compliant

**VI. Reluare tratament (condiţii)** - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase.

**VII. Prescriptori**: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie."

**24. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM**

## A. PUBERTATE PRECOCE

**Pubertatea precoce** se defineşte prin apariţia semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieţi şi/sau apariţia pilozităţii puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deşi la o privire superficială instalarea precoce a pubertăţii nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertăţii se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetiţelor menstruate la vârste mici şi, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoţeşte de o accelerare a vitezei de creştere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creştere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia ţintă genetic. O serie de studii observaţionale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor şi de 156 cm în cazul băieţilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferenţe de înălţime faţă de media populaţională de 10 cm în cazul sexului feminin şi de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar şi colab 1995, Kauli şi colab., 1997).

**Pubertatea precoce adevărată** se defineşte ca fiind apariţia semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creşterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") şi consecutiv creşterea secreţiei de LH şi FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică,** a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieţilor pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecţie al pubertăţii precoce adevărate este cu superagonişti de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH şi FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertăţii precoce adevărate idiopatice, dar şi pubertăţii precoce adevărate secundare pseudopubertăţii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează şi pubertăţii precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum şi pubertăţilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficienţa tratamentului asupra vitezei de creştere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) şi asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este iniţiat mai rapid.

### I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin

### 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

**A.** Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

**a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin;**

- accelerarea vitezei de creştere (> 6 cm/an) remarcată de părinţi sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puţin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariţia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creşterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

**a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniţă** (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin şi respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă ≤ 12 ani şi talia adultă predictată < 2 DS faţă de talia lor ţintă genetic;

sau

- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni);

sau

- asociază patologie neuropsihică;

sau

- se estimează dezvoltarea de complicaţii/comorbidităţi la vârsta adultă

b) Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil 100 $\mu g/m^2$ sc ≥ 5 ± 0,5 mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil ≥ 70 ± 10 pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană ≥ 1,8 ml şi/sau identificarea ecografică a endometrului diferenţiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian ≥ 1,9 ml şi aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidenţiază **LH ≥ 1 mUI/ml** şi/sau **estradiol ≥ 30 pg/ml*)** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar şi care nu beneficiază per primam de terapie cu superagonişti de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

**B.** Sunt excluşi de la tratamentul cu triptorelin pacienţii care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienţii cu pseudopubertate precoce; fac excepţie pacienţii care dezvoltă pubertate precoce

adevărată secundar activităţii gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertăţii precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienţii a căror vârstă osoasă depăşeşte 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni)**:

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an

b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil

c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin**:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

**II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienţii cu pubertate precoce adevărată**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică şi tratamentul este mai precoce, cu atât eficienţa este mai mare, câştigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecţie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puţin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicaţia de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferenţierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

**III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin**

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparţinătorii asupra eficacităţii, a reacţiilor adverse şi a vizitelor periodice pentru administrarea şi monitorizarea tratamentului. Tratamentul se iniţiază şi se controlează doar în centrele specializate în tratarea şi monitorizarea acestei afecţiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menţionate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcţie de greutate, ci şi de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg şi se va administra intramuscular profund la 3 luni.

**IV. Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice urmărite în monitorizarea pacienţilor din protocolul terapeutic cu triptorelin**

Evaluările şi reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi** numit mai jos **medic evaluator.**

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

La interval de 6 luni

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie şi semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creştere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătăţirea prognosticului de creştere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie şi semne clinice controlate
- LH, FSH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menţinerea prognosticului de creştere nefavorabil

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea frecvenţei de administrare):**

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH şi estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creştere nefavorabil

**4.** Procedura de monitorizare a terapiei:

a. Iniţierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare şi ciclul se repetă.

c. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni şi decizia de a continua sau opri acest tratament** se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii.

Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

**V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienţilor cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)**

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluţia rapidă spre sudarea cartilajelor de creştere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

**Prescriptori**

Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicul de familie, în dozele şi durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

## B. ENDOMETRIOZA

**Endometrioza** se defineşte prin prezenţa unui ţesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul ţesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 şi 40 ani şi reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilităţii (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcţie de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza uşoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

**Tratamentul medical** al endometriozei se poate realiza cu analogi agonişti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH şi LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH şi intrarea în repaus a ţesutului endometriozic.

**I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină**

Criterii clinice

În timpul menstruaţiei:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruaţie care durează mai mult de 8 zile
- menstruaţie precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruaţie dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruaţiei, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe

înainte de menstruaţie, persistă mai multe zile şi pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar şi apar de obicei **în preajma ovulaţiei** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruaţiei
- dureri declanşate de schimbare (Erată G&G: schimbarea) poziţiei
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariţia durerilor, repetabilitatea şi caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncţie biopsie - prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) şi/sau histopatologic.

**II.** Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecţiei, fără nicio pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea iniţială a endometriozei şi de evoluţia sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcţionale şi anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puţin 4 luni şi cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alţi analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.

**Prescriptori**

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

## C. CANCER DE PROSTATĂ

**Indicaţie: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).**

**I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:**

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratament:

- Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru includerea pacienţilor în tratament cu triptorelină:

- buletin histopatologic
- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatică; scintigrafie sau CT osos)

- PSA
- Hemoleucogramă
- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, uree, creatinină, glicemie.

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

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu triptorelină vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;
- scăderea PSA-ului şi Testosteronului la nivelul de castrare (T < 5 ng/ml);
- examene imagistice de reevaluare;
- hemoleucograma;
- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinina, glicemie.

**III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostată în tratamentul cu triptorelin**

Terapia cu triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.

Preparatul se va administra intramuscular (i.m.) profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).
- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelină**

- Reacţii adverse grave;
- Lipsa eficacităţii clinice şi paraclinice.

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

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentraţia plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

**VI. Reacţii adverse în cancerul de prostată**

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzaţie de slăbiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1 - 2 săptămâni

În timpul tratamentului

Cele mai frecvent raportate reacţii adverse (înroşirea feţei cu senzaţie de căldură, scăderea libidoului, impotenţă sexuală) sunt legate de scăderea concentraţiilor plasmatice de testosteron ca urmare a acţiunii farmacologice a substanţei active şi sunt similare cu cele observate la alţi analogi de GNRH.

**VII. Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali şi aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

**VIII. Medici prescriptori:** iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie-radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie-radioterapie sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnaţi."

**25. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

• Mielomul multiplu (MM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

• Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.

• Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.

• ***Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem***

• Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Femei gravide

• Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazului în care sunt îndeplinite toate condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii

• Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

**IV. TRATAMENT**

Consideraţii generale, pentru toate indicaţiile descrise mai jos:

• Regimul de dozaj va fi modificat în funcţie de datele clinice şi de laborator

• Ajustările de doze, în timpul tratamentului şi la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.

• În cazul apariţiei neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creştere pentru tratarea pacienţilor.

• Dacă au trecut mai puţin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.

• Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă şi va lua doza următoare a doua zi, la ora obişnuită.

***A. Tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.***

***A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem***

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x $10^9$/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x $10^9$/l.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienţii pot continua tratamentul cu lenalidomidă şi dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranţei.

*Etapele reducerii dozelor*

| | Lenalidomidă[a]) | Dexametazonă[a]) |
|---|---|---|
| Doza iniţială | 25 mg | 40 mg |
| Nivel de dozaj -1 | 20 mg | 20 mg |
| Nivel de dozaj -2 | 15 mg | 12 mg |
| Nivel de dozaj -3 | 10 mg | 8 mg |
| Nivel de dozaj -4 | 5 mg | 4 mg |
| Nivel de dozaj -5 | 2,5 mg | Nu este cazul |

[a]) Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

*Trombocitopenie*

| Când numărul de trombocite | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade la valori < 25 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului[a]) |
| Revine la valori ≥ 50 x $10^9$/l | Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor |

[a]) În cazul apariţiei toxicităţii de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puţin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

*Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

| Când NAN | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 1 x $10^9$/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi. |

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

**În cazul toxicităţii hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza iniţială) după ameliorarea funcţiei măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puţin 2 cicluri consecutive: NAN ≥ 1,5 x $10^9$/l, cu un număr de trombocite ≥ 100 x $10^9$/l la începutul unui nou ciclu).**

***A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienţi neeligibili pentru transplant***

***Tratament iniţial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă***

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă nu trebuie iniţiată dacă NAN este < 1,0 x $10^9$/l şi/sau numărul de trombocite este < 50 x $10^9$/l.

Doza iniţială 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 şi dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecţie subcutanată (1,3 mg/$m^2$ suprafaţă corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informaţii suplimentare cu privire la doză, schema de administrare şi 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 iniţial).

***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 iniţială | 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 acţiune |
|---|---|
| Scade la < 30 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la ≥ 50 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la ≥ 50 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi |

*Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

| Atunci când NAN | Curs recomandat de acţiune[a]) |
|---|---|
| Scade prima dată la < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la ≥ 1 x $10^9$/l atunci când neutropenia este singura toxicitate observată | Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza iniţială |
| Revine la ≥ 0,5 x $10^9$/l atunci când se observă | Reluarea tratamentului cu |

| | |
|---|---|
| alte toxicităţi hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie | lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioară sub < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la ≥ 0,5 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi. |

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

***A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan şi prednison, urmată de întreţinere cu lenalidomidă, la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant***

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x $10^9$/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x $10^9$/L.

*Doza recomandată*

Doza iniţială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

**Pacienţii care finalizează 9 cicluri** sau care nu pot finaliza tratamentul acociat (Erată G&G: asociat) din cauza intoleranţei vor fi trataţi cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe care orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

*Etapele reducerii dozelor*

| | Lenalidomidă | Melfalan | Prednison |
|---|---|---|---|
| Doza iniţială | 10 mg[a]) | 0,18 mg/kg | 2 mg/kg |
| Nivel de dozaj -1 | 7,5 mg | 0,14 mg/kg | 1 mg/kg |
| Nivel de dozaj -2 | 5 mg | 0,10 mg/kg | 0,5 mg/kg |
| Nivel de dozaj -3 | 2,5 mg | Nu este cazul | 0,25 mg/kg |

[a]) Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) şi se va menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

*Trombocitopenie*

| Când numărul de trombocite | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade pentru prima dată la valori < 25 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 25 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă şi melfalan, la nivelul de dozaj -1 |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 30 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 30 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. |

*Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

| Când NAN | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x $10^9$/l [a]) | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi. |

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

***B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.***

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x $10^9$/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x $10^9$/l sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite < 30 x $10^9$/l.

*Doza recomandată*

Doza iniţială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 şi 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament şi, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenţie doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecţiunea şi starea bolii pacientului.

• *Etapele reducerii dozelor*

| | |
|---|---|
| Doza iniţială | 25 mg |
| Nivel de dozaj -1 | 15 mg |
| Nivel de dozaj -2 | 10 mg |
| Nivel de dozaj -3 | 5 mg |

• *Trombocitopenie*

| Când numărul de trombocite | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade pentru prima dată până la valori < 30 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 30 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1 |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub 30 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 30 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi. |

• *Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

| Când NAN | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (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 discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinaţia lenalidomidă şi dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior şi în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

***C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem***

Întreţinerea cu lenalidomidă la pacienţii care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreţinerea cu lenalidomidă trebuie iniţiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienţii fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este < 1,0 x $10^9$/l, şi/sau numărul de trombocite este < 75 x $10^9$/l. Doza recomandată Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1 - 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariţia intoleranţei. După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

• *Etapele reducerii dozelor*

| | Doza iniţială (10 mg) | În cazul creşterii dozei (15 mg)[a]) |
|---|---|---|
| Nivel de dozaj -1 | 5 mg | 10 mg |
| Nivel de dozaj -2 | 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile) 5 mg | 5 mg |
| Nivel de dozaj -3 | Nu este cazul | 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile) |
| | Nu administraţi doze sub 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile) | |

[a]) După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată

• *Trombocitopenie*

| Când numărul de trombocite | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade la valori < 30 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 30 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 30 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi |

• *Neutropenie*

| Când numărul de neutrofile | Acţiune terapeutică recomandată |
|---|---|
| Scade la valori < 0,5 x $10^9$/l | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥ 0,5 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |
| Pentru fiecare scădere ulterioara sub < 0,5 x $10^9$ | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |
| Revine la valori ≥0,5 x $10^9$/l | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi |

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

***D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate, înainte de iniţierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)***

**V. PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:**

**Se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu lenalidomida.**

**Pacienţi cu insuficienţă renală**

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienţii cu grade mai pronunţate de insuficienţă renală pot avea o toleranţă redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudenţă şi se recomandă monitorizarea funcţiei renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul iniţierii terapiei şi pe parcursul tratamentului, în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu insuficienţă renală în stadiu final.

Nu există experienţă cu studii de fază III privind insuficienţa renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

| **Funcţia renală (Clcr)** | **Ajustarea dozei** |
|---|---|
| Insuficienţă renală moderată<br>(30 ≤ Clcr < 50 ml/minut) | 10 mg, o dată pe zi[1]) |
| Insuficienţă renală severă<br>(Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă) | 7,5 mg o dată pe zi[2])<br>15 mg, la fiecare două zile |
| Insuficienţă renală în stadiu final (IRSF)<br>(Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă) | 5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă. |

[1]) Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

[2]) În ţările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

**Atenţionări privind sarcina**

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanţă activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformaţii congenitale grave, cu risc vital. La maimuţe lenalidomida a indus malformaţii similare celor descrise pentru talidomidă Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariţia unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

**Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă**

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care îndeplineşte cel puţin unul dintre următoarele criterii:

• vârsta peste 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)

• insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog

• salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente

• genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

**Recomandări**

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:

• pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt

• pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului

• pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree

• pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace

• pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

• pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

• pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată

• pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

**Pentru pacienţii de sex masculin** cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantităţi extrem de mici în cursul tratamentului şi este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanţei la subiecţii sănătoşi. Ca măsură de precauţie, şi luând în considerare categoriile speciale de pacienţi cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficienţă renală, toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

• să înţeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă

• să înţeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă şi care nu utilizează măsuri

contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea administrării dozelor şi/sau oprirea tratamentului.

• să înţeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să îşi informeze imediat medicul curant şi să îşi trimită partenera la un medic specializat sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

**Pentru femeile aflate în perioada fertilă**, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

• pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere

• pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.

Contracepţie

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

• implantul

• dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)

• acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard

• sterilizarea tubară

• rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative

• anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, şi, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

Implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor

vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml, aşa cum este descris în continuare. Această cerinţă include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abstinenţă totală şi continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.

***Înaintea iniţierii tratamentului***

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu lenalidomidă.

***Monitorizarea pacientelor şi încheierea tratamentului***

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puţin 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

**Precauţii suplimentare**

Pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienţii nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

## VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

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

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

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

**VII. PRESCRIPTORI**

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

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

**26. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA) se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)**

**I. Indicaţii:**

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după
tratamentul iniţiat cu bifosfonaţi sau care au intoleranţă sau contraindicaţie la bifosfonaţi.

**II. Criterii de includere**

A. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani şi care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani.

b. au scor T ≤ -2,5 DS şi asociază alţi 3 factori de risc din tabelul de mai jos*)

| ***) Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)** | **Caracteristici** |
|---|---|
| Vârsta | > 65 ani la femei |
| Menopauza precoce | Ultima menstruaţie înainte de 40 de ani**) |
| IMC (indice de masă corporală) | < 20 $Kg/m^2$ |
| Tratament cu glucocorticoizi | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent |
| Consum de alcool | Minim 3 unităţi/zi (Echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singura măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml))**) |
| Istoric familial de fractură de şold | Fractură de şold la unul dintre părinţi**) |
| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent**) |
| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |
| Osteoporoza secundară | Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, |

| | |
|---|---|
| | malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

**) factori de risc care se vor proba pe baza declaraţiei pacientului

B. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonaţi (Erată G&G: bifosfonaţi) este contraindicat, sau există intoleranţă la tratamentul cu bisfosfonaţi (Erată G&G: bifosfonaţi);

C. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condiţiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonaţi (Erată G&G: bifosfonaţi). Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonaţi şi unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la iniţierea acestuia

b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorbtiometry = absorbţiometrie dual cu raze X), ≥ 5% la nivelul coloanei lombare sau capului femural, sau 4% la nivelul şoldului total, repetată la ≥ 1 an

D. Pacienţi (femei în postmenopauză) aflaţi deja în tratament cu denosumab şi care respectă indicaţia compensată şi unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

**III. Iniţierea tratamentului (documente/investigaţii):**

a. Dacă este cazul, DXA şold şi/sau DXA coloană. În condiţiile imposibilităţii măsurării DMO la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius)

b. 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 investigaţii necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

**IV. Doze şi mod de administrare**

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

Pacienţii trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000 - 1200 mg/zi) şi vitamină D (800 - 1000 UI/zi) în cazul suficienţei de vitamină D şi al unei funcţii renale

normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, şi se administrează metab oliţi activi ai vitaminei D la cei cu funcţie renală afectată, la indicaţia medicului curant.

**V. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

(lista excipienţi: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 2 0; Apă pentru preparate injectabile).

**VI. Alte precauţii şi recomandări**

a. Este important să se identifice pacienţii cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu şi vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiei de calciu înainte de fiecare doză, şi la pacienţii cu predispoziţie la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficienţă renală severă), în decurs de două săptămâni după doza iniţială.

Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.

b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul iniţial al tratamentului cu denosumab în 18 - 24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va creşte.

c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanenţă osoasă mare, pentru a evita creşterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

**VII. Monitorizare**

a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;

b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

**VIII. Medicii prescriptori**

Iniţierea şi continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie."

**27. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forma orală

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal şi episodul mixt.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburarea schizo-afectivă

• **321** - Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

• **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)

• **338** - Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)

• **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 6 ani şi adolescenţi)

• **354** - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

• Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) şi tulburare afectivă bipolară (**320**).

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Iniţierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcţie de evoluţia clinică şi evaluarea interacţiunilor medicamentoase:

a. O injecţie de 200 - 400 mg şi continuarea tratamentului oral cu aripiprazol 10 - 20 mg timp de 14 zile, apoi o injecţie de 300 - 400 mg/lună în funcţie de evoluţia clinică

b. Două injecţii de 200 - 400 mg în locuri de injectare diferite împreună cu o doză orală unică de aripiprazol 20 mg, apoi o injecţie de 300 - 400 mg/lună în funcţie de evoluţia clinică

- Copii şi adolescenţi. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie."

**28. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 269 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE) cu următorul cuprins:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE)**

**I. Indicaţie terapeutică:**

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

**II. Diagnostic:**

- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficienţe nutriţionale şi pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectând o insuficienţă severă dacă valoarea elastazei fecale este sub 100 μg/g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 μg/g de scaun şi posibilă (reflectând o insuficienţă pancreatică uşoară) între cele două valori.

- Având în vedere beneficiile aşteptate (calitatea vieţii, pierderea în greutate, supravieţuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie iniţiat cu promptitudine.

**III. Stadializarea afecţiunii**:

- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficienţă pancreatică (testare elastază fecală), şi stabilirea etiologiei insuficienţei pancreatice (pancreatită cronică, postrezecţie pancreatică, neoplazie pancreatică)

- **Insuficienţa pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:** poate fi folosită clasificarea Manchester (tabel 1) sau criterii radiologice/ecoendoscopice pentru diagnostic şi stadializare.

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

| **Forma uşoară. Cinci criterii esenţiale:** |
|---|
| Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT |
| Durere abdominală |
| Nu necesită analgezie regulat |
| Funcţie endocrină şi exocrină păstrate |
| Fără leziuni peripancreatice |

| |
|---|
| **Forma moderată. Cinci criterii esenţiale:**<br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Durere abdominală<br>Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide<br>Dovezi ale alterării funcţiei endocrine/exocrine<br>Fără leziuni peripancreatice |
| **Stadiu final.**<br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Unul sau mai multe dintre următoarele leziuni extrapancreatice<br>- Stricturi biliare<br>- Hipertensiune portală segmentară<br>- Stenoza duodenală<br>Plus cel puţin un criteriu dintre următoarele:<br>- Diabet zaharat<br>- Steatoree |
| ERCP: colangiopancreatografia endoscopică retrogradă<br>IRM: imagistica prin rezonanţă magnetică<br>CT: tomografie computerizată |

- **După pancreatectomie**, IPE este cea mai frecventă complicaţie, dar nu întotdeauna imediată, cu excepţia pancreatectomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituţie.

- **Cancerul de pancreas**: evaluarea stării nutriţionale a pacienţilor cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea şi urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienţii care pot fi operaţi, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul şi gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil întrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează îmbunătăţirea calităţii vieţii şi a toleranţei, precum şi creşterea aderenţei la tratamentele antitumorale.

**IV. Criterii de includere:**

- Vârsta: fără limite de vârstă.
- Elastaza fecală sub 100 μg/g de scaun.
- Elastaza fecală între 100 - 200 μg/g în prezenţa semnelor clinice sugestive, la pacienţi cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezenţa altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbţie.
- Prezenţa cancerului pancreatic
  - Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare - tratamentul substitutiv enzimatic se administrează întotdeauna
  - Cefalic - independent de stadiul bolii şi independent de valoarea elastazei fecale
  - Corporeo-caudal - în prezenţa semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbţie pozitive
- Rezecţia pancreatică
  - în prezenţa semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbţie pozitive

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

a. Nu sunt descrise.

b. Nu se cunosc date legate de fertilitate, utilizarea la femei însărcinate, sau care alăptează.

c. Reacţii adverse severe - nu sunt descrise (posibile reacţii anafilactice).

d. Riscuri potenţiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.

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

- Doza iniţială recomandată de enzime, în funcţie de greutate, este de 500 U-FE/kg/masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 şi 80.000 de U-FE şi o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese şi 2 gustări).

- Dozajul se stabileşte în funcţie de severitatea simptomelor iar dispariţia steatoreei la pacienţi sugerează un tratament eficient.

- În practică se pot utiliza 25.000 - 50.000 U-FE, administrate la fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei, respectiv jumătate de doză la gustări. Se creşte doza dacă este necesar.

- Pentru pacienţii la care indicaţia terapeutică este neoplazia, se recomandă 40.000 - 50.000 U-FE la mesele principale, rerspectiv (Erată G&G: respectiv) 25.000 U-FE la gustare.

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

- Parametrii clinici:

• Optimizarea statusului nutriţional

• Ameliorarea deficitelor vitaminice

• Ameliorarea steatoreei

- Periodicitate: respectă periodicitatea de monitorizare a bolii de bază care a generat IPE (minim 6 luni - maxim 1 an între evaluări în prezenţa stabilităţii clinice).

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţia cu pancreatină.

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

- dieta - include abstinenţa de la alcool, abstinenţa la tutun, fracţionarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dietă normolipidică bogată în trigliceride cu lanţ mediu.

- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A, D, E, K (pot fi administrate iniţial parenteral).

**IX. Medici prescriptori**: Tratamentul se iniţiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicină internă, oncologie şi poate fi continuat şi de medicii de familie în dozele şi pe durata menţionată în scrisoarea medicală."

**29. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 270 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB cu următorul cuprins:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB**

**Date despre hemofilia A congenitală:**

Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII şi care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%[1]).

**Complicaţii ale hemofiliei:**

Expunerea la concentratele de factor VIII este asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanţi anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A.

Apariţia anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicaţii ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme uşoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienţii cu hemofilia A şi inhibitori în comparaţie cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de FVIII au un risc crescut de complicaţii musculoscheletale, durere, limitări din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieţii[1]).

**DCI EMICIZUMAB** este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII

Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat şi de factorul X, reconstituind astfel funcţia factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvenţială cu factorul VIII şi, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII[2]).

**I. Indicaţia terapeutică:**

Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII.

**II. Criterii de includere:**

Pacienţi din toate grupele de vârstă (copii, adolescenţi şi adulţi), cu hemofilie A congenitală:

• care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticaţi

sau

• care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu agenţi de bypass (CCPa şi rFVIIa)[3 - 4]).

**III. Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile[2]).

**IV. Tratament:**

**Recomandări pentru iniţierea tratamentului cu emicizumab:**

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanţe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa şi rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă iniţierii terapiei cu Hemlibra.

**Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate şi trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie[2]).**

**Doze:**

***Doză de încărcare***:

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeaşi, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreţinere.

***Doza de întreţinere***:

1,5 mg/kg **o dată pe săptămână**, sau

3 mg/kg la **fiecare două săptămâni**, sau

6 mg/kg la **fiecare patru săptămâni**.

Schema terapeutică a dozei de întreţinere trebuie aleasă pe baza preferinţelor medicului şi a pacientului/aparţinătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.

**Calcularea dozelor:**

***Doza*** (exprimată în mg) şi ***volumul*** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

• ***Doza de încărcare*** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:

Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

• Urmată de o ***doză de întreţinere*** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5:

Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

• ***Volumul total*** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:

Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeaşi seringă diferite concentraţii de emicizumab (30 mg/ml şi 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie[2]).

**Durata tratamentului:**

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

**Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:**

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:**

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecţiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obişnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza omisă[2]).

**V. Monitorizarea (clinică şi de laborator) tratamentului cu emicizumab:**

Pe baza studiilor preclinice, există posibilitatea apariţiei fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab creşte potenţialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experienţa în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice şi CCPa sau rFVIIa la pacienţii cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată. Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariţiei de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienţii trataţi cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influenţate de prezenţa emicizumab, sunt menţionate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze[2]).

**Rezultate ale testelor de coagulare influenţate şi neinfluenţate de emicizumab[2]**)

| **Rezultate influenţate de emicizumab** | **Rezultate neinfluenţate de emicizumab** |
|---|---|
| - Timp de tromboplastină parţial activat (aPTT)<br>- Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII<br>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT<br>- Test pe baza aPTT de determinare a | - Teste Bethesda (susbstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII<br>- Timpul de trombină (TT)<br>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT<br>- Teste cromogenice de determinare |

| | |
|---|---|
| rezistenţei la proteina C activată (APC-R)<br>- Timp de coagulare activat (ACT) | a unui singur factor, altul decât FVIII[1])<br>- Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)<br>- Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210) |

**VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane) - Pacienţi cu hemofilie A şi inhibitori de factor VIII[5])**

În ciuda eficacităţii ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienţii cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienţi va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puţin sever. Dată fiind amelioarea (Erată G&G: ameliorarea) hemostazei la pacienţii trataţi cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne şi simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative şi severe sau cele ameninţătoare de viaţă, în continuare trebuie tratate prompt*. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare şi musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauţii privind doza şi durata terapiei cu agenţi de bypass:

• **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90 - 120 µg/kg, ca doză iniţială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1 - 3 doze, administrate la intervale de 2 ore.

• **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienţii aflaţi în tratament cu emicizumab ar trebui evitată, iar rFVIIa ar trebui să fie prima opţiune pentru tratament.**

• Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 UI/kg ca doză iniţială şi nu va depăşi 100 UI/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariţie a trombozei şi a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 UI/kg/zi.

• **Dozele repetate de agenţi de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului**, luând în considerare evaluarea severităţii sângerărilor înainte de a se repeta dozele.

• **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenţii de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă este parţial tolerat**. Utilizarea acestor agenţi permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

**VII. Recomandări privind managementul intervenţiilor chirurgicale cu emicizumab**

Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienţii au avut intervenţii chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab[2]).

Deşi emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reţinut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenţii chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienţi au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenţii chirurgicale minore, în timp ce alţii nu. Această situaţie este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienţii cu hemofilie formă moderată[5]).

• Intervenţiile chirugicale (Erată G&G: chirurgicale) ar trebui să fie efectuate în centre cu experienţă şi cu acces la testele necesare de laborator atunci când se utilizează în acelaşi timp şi agenţi hemostatici.

• Intervenţiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienţii au finalizat faza de iniţiere a tratamentului cu emicizumab şi sunt în faza de menţinere cu o doză fixă, stabilită.

• Emicizumab în monoterapie - această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervenţiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menţine nivelurile de factor în limitele normale, pentru o perioadă de mai multe zile.

• Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca şi accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII cu înlocuirea FVIII) sunt de o importanţă maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienţii trataţi cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.

**• Pentru proceduri şi intervenţii chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicaţii serioase, pacienţilor trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre şi post operator pentru a menţine hemostaza în parametrii normali**.

• Medicii sunt avertizaţi să ia în considerare faptul că complicaţiile hemoragice cauzate de intervenţiile chirurgicale la pacienţii cu hemofilie depăşesc încă cu mult complicaţiile trombotice în frecvenţă şi morbiditate/mortalitate.

**VIII. Întreruperea tratamentului:**

Pacienţii care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizaţi pentru apariţia evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa şi să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice şi/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotică (MAT) şi să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic[2]).

**IX. Reluare tratament:**

După rezoluţia MAT, medicii şi pacienţii/aparţinătorii trebuie să analizeze, în funcţie de caz, riscurile şi beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab[2]).

**X. Prescriptori**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.

Referinţe:

1. WFH, 2020 https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2020/26/S6 (accesat pe 9 martie 2021)
2. RCP Emicizumab (Hemlibra) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_ro.pdf (accesat pe 9 martie 2021)
3. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068 (accesat pe 9 martie 2021)
4. https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/375128/A-multicenter-open-label-phase-3-study-of (accesat pe 9 martie 2021)
5. https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibrar-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors (accesat pe 9 martie 2021)"

**30. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 271 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM cu următorul cuprins:**

"**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM**

**CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**

Cistinoza nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi şi deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie şi e produsă de acumularea anormală de cistină în celule şi insuficienţă renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 - 200.000 de nou-născuţi vii şi are o prevalenţă de aproximativ (Notă G&G: lipsă text) la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienţi cu această boală în lume. În ceea ce priveşte România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Naţional de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienţilor cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 şi 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutaţie a genei CTNS; această mutaţie determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul

lizozomilor unde formează cristale, odată cu creşterea concentraţiei sale, producând afectarea şi insuficienţa structurilor renale şi mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluţia bolii este necruţătoare, spre deces. Speranţa de viaţă a pacienţilor cu CN este mult mai mică decât a populaţiei generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe şi sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienţilor şi a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienţii suferă de o scădere semnificativă a calităţii vieţii lor legată de starea de sănătate şi de o afectare a funcţiilor cognitive şi comportamentale, a şcolii, comparativ cu colegii lor de vârstă şi sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea şi întârzierea complicaţiilor renale şi extra renale, precum şi pe creşterea speranţei de viaţă. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea ţesuturilor reprezintă terapia esenţială în CN. Tratamentul precoce şi adecvat cu cisteamină este esenţial pentru obţinerea unor rezultate clinice optime şi o îmbunătăţire a prognosticului pacientului.

## I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 - 12 luni de viaţă, cauza principală fiind afectarea capacităţii de reabsorbţie la nivelul tublor (Erată G&G: tubilor) proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanţi nutrienţi şi ioni (glucoză, bicarbonaţi, fosfaţi, acid uric, potasiu şi sodiu) sunt excretaţi anormal în urină. Excreţia excesivă a sodiului şi a apei duce la poliurie, polidipsie şi deshidratare acută. Anterior posibilităţii de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecinţă directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creştere şi rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie şi hipouricemie. Declinul progresiv al funcţiei de filtrare glomerurală începe după vârsta de 6 ani şi duce către insuficienţă renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deşi transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicaţiile rezultate în urma insuficienţei renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicaţiile la nivelul altor organe şi sisteme. Chiar şi după transplant renal, pacienţii cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

### 1. Principalele manifestări din CN:

***a) Simptome renale***

• **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficienţa generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliţi, bicarbonaţi, calciu, glucoză, fosfaţi, carnitină, aminoacizi şi alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipaţie şi deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie şi moarte prematură a celulelor renale.

***b) Simptome extrarenale***

• Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis şi ochii albaştri, deşi boala poate să apară şi la bruneţi.

• Retardul de creştere este cea mai comună trăsătură, pacienţii atingând la vârsta adultă o talie cuprisă (Erată G&G: cuprinsă) între 124 şi 136 de cm.

• Ochii sunt afectaţi timpuriu prin depunerea cistinei în cornee şi conjunctivă, ceea ce duce la apariţia fotofobiei, lăcrimării excesive şi uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate şi periferice şi poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.

• Alte complicaţii extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluţii glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie şi în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatice scăzute ale testosteronului la băieţi şi pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăţi de mers, înghiţire, pierderea progresivă a vorbirii şi diminuarea funcţiilor intelectuale, chiar orbirea.

• În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferinţe pentru mâncare sărată, condimentată şi fierbinte şi pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.

• În forma intermediară, din adolescenţă, evoluţia clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puţin severe, iar insuficienţa renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

**2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:**

• **Genetic:** Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe braţul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutaţie din Europa de Nord este o ştergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece iniţierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact

considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili şi prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozităţile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.

• **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (LCL) cu valori crescute. Determinarea LCL necesită laboratoare specializate şi trebuie utilizate valorile de referinţă locale. În general, valorile sunt > 2 nmol cistină/mg proteină la pacienţii afectaţi, în timp ce subiecţii normali au LCL < 0,2 nmol cistină/mg proteină.

• **Oftalmologic:** confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viaţă, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienţii netrataţi.

• **Analize complementare:** Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanţă specifică scăzută, remarcându-se glucozurie excesivă şi albuminurie uşoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepţia cazului în care pacienţii sunt deshidrataţi.

**3. Indicaţiile terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină - un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminând-o din lizozom şi astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal şi terapia CDT de lungă durată au crescut speranţa de viaţă a pacienţilor cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienţei tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătăţirea funcţiei renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuşi, aderenţa strictă la tratament şi terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menţine valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel şi alte complicaţii ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat şi tulburările neuromusculare. Stricta aderenţă la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacităţii în reducerea acumulării de cistină.

**4. Obiectivele terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

• este indicat pentru tratamentul CN **confirmate.** Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare şi hepatice) la pacienţii cu cistinoză nefropatică şi întârzie dezvoltarea insuficienţei renale şi **progresia către boală renală în stadiu final,** în cazul în care tratamentul este iniţiat în primele faze ale bolii.

**II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT ÎN CN:**

**a. Obiectivul terapeutic**: tratamentul cu **cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat** trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul cistinozei.

• **Trecerea pacienţilor de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată** Pacienţii cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuţi la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitrartrat (Erată G&G: bitartrat) egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două şi administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m$^2$/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m$^2$/zi . Pacienţilor care sunt trecuţi de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentraţiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.

• **Pacienţi adulţi diagnosticaţi recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreţinere ţintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreţinere ţintă este de 1,3 g/m$^2$/zi, împărţită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranţă şi dacă concentraţia de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m$^2$/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m$^2$/zi.

• **Copii şi adolescenţi diagnosticaţi recent**: doza de întreţinere ţintă de 1,3 g/m$^2$/zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ţine cont de suprafaţă şi de greutate.

| Greutate în kilograme | Daza recoamandata (Erată G&G: Doza recomandată) în mg la fiecare 12 ore*) |
|---|---|
| 0 - 5 | 200 |
| 5 - 10 | 300 |
| 11 - 15 | 400 |
| 16 - 20 | 500 |
| 21 - 25 | 600 |
| 26 - 30 | 700 |
| 31 - 40 | 800 |
| 41 - 50 | 900 |
| > 50 | 1000 |

*) Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentraţiei ţintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m$^2$/zi

• **Grupe speciale de pacienţi:**

**- pacienţi cu tolerabilitate scăzută** au totuşi beneficii semnificative în cazul în care concentraţiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m$^2$/zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m$^2$/zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o

creştere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranţei şi cu o incidenţă crescută a reacţiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată iniţial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupţiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creşterea progresivă până (Erată G&G: până la) valoarea dozei adecvate.

**- pacienţi care efectuează şedinţe de dializă sau post-transplant:** ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puţin tolerate (adică provoacă mai multe reacţii adverse) la pacienţii care efectuează şedinţe de dializă. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea strictă a concentraţiilor de cistină leucocitară.

**- pacienţi cu insuficienţă renală:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentraţiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

**- pacienţi cu insuficienţă hepatică:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentraţiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

**b. Mod de administrare:**

• Acest medicament poate fi administrat prin înghiţirea capsulelor intacte, precum şi prin presărarea conţinutului capsulelor (granule cu înveliş de protecţie gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conţinutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.

• Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul îşi aminteşte de omiterea dozei cu mai puţin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunţa la doza omisă şi va reveni la schema obişnuită de tratament. Nu se va dubla doza.

• Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente îngheţate, cum este îngheţata. Pacienţii trebuie să încerce să evite în mod constant mesele şi produsele lactate timp de cel puţin 1 oră înainte şi 1 oră după administrarea cisteminei (Erată G&G: cisteaminei) sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidraţi) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteminei (Erată G&G: cisteaminei) sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cistemina (Erată G&G: cisteamina) sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant şi reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspiraţie, capsulele trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.

• Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă uşor conţinutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină şi aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil - suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la

preparare şi trebuie ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

• Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă uşor conţinutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină şi aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare şi poate fi ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

• Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100 - 150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opţiuni de administrare a dozei:

- opţiunea 1/seringă: se amestecă uşor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină şi suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.

- opţiunea 2/cană: se amestecă uşor timp de 5 minute într-o cană sau se agită uşor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac şi cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină şi suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare şi trebuie ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

A se vedea Anexa 1- RCP

**III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:**

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu **CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau şoc anafilactic.
3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.
4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obişnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.
5. Encefalopatie manifestată prin letargie, somnolenţă, depresie, convulsii
6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenţionează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii şi alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant şi obstetrician.
7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluţiei.

## IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU CN LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

| | |
|---|---|
| **COPIL** | |
| | **Creştere şi nutriţie** |
| | **Analize de biochimie din sânge şi evaluarea funcţiei renale** |
| | **Evaluarea funcţiei tiroidiene, a toleranţei la glucoză şi a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)** |
| | |
| | **Măsurarea valorilor cistinei leucocitare şi ajustarea dozelor de tratament** |
| | |
| | **Examinare oftalmologică** |
| | **Status neurocognitiv** |
| **ADULT** | |
| | **Examinare oftalmologică** |
| | **Măsurarea valorilor cistinei leucocitare şi ajustarea dozelor de tratament** |
| | **Analize de biochimie din sânge şi evaluarea funcţiei renale** |
| | **Evaluare endocrinologică (tiroidă, pancreas, gonade)** |
| | **Examinare neurologică/musculară** |
| | **Evaluarea funcţiei pulmonare (spirometrie)** |
| | **Pacienţii cu transplant renal urmăriţi de către nefrologi** |
| | **Consiliere cu privire la problemele sociale şi ocupaţionale** |

| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitatea evaluării, Recomandări** |
|---|---|---|
| Generală | Genotip<br>Anamneză<br>Examen clinic obiectiv (greutate, înălţime) | Iniţial<br>Iniţial<br>Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni |
| Nefrologică | Cistina leucocitară<br>Alterarea funcţiei renale.<br>Examen de urină, Urocultură, Creatinină<br>Evaluare post-transplant | Iniţial, la fiecare 6/12 luni/*)<br><br><br>Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni<br>Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni<br>În funcţie de caz/*) |

| | | |
|---|---|---|
| Digestivă | Hepato-splenomegalie,<br>Transaminaze (ALAT, ASAT)<br>Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic) | Iniţial, la fiecare 6/12 luni<br>Iniţial/*) |
| Afectarea funcţiei pulmonare | Spirometrie | Cel puţin o dată/an/*) |
| Afectarea funcţiei cognitive | Evaluare psihologică | Iniţial, la fiecare 6/12 luni |
| Neurologică | Examen clinic<br>RMN cerebral | Iniţial, la fiecare 6/12 luni<br>*) |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examnul (Erată G&G: examenul) lămpii cu fantă | Iniţial/12 luni/*) |
| Endocrinologică | Evaluarea funcţiei tiroidiene, a toleranţei la glucoză şi a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani) | Iniţial/3/12 luni/*) |
| Efecte adverse ale terapiei | Raportare la Agenţia Naţională a medicamentului | Monitorizare continuă |

***NOTĂ*** *) Evaluare necesară la modificare (Erată G&G: modificarea) schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale sau cerebrovasculare

## V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.

**Referinţe:**


1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 2002 Jul 11;347(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMra020552.

2. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. Pediatr Nephrol 2013 Jan;28(1):51-9. doi: 10.1007/s00467-012-2242-5. Epub 2012 Aug 18.

3. Cystinosis Research Network (2014)

4. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet 1998 Apr;18(4):319-24. doi: 10.1038/ng0498-319.

5. Emma et al. (2014)

6. Elenberg, E., Norling, L., Kleinman, R. et al. Feeding problems in cystinosis. Pediatr Nephrol 12, 365-370 (1998). https://doi.org/10.1007/s004670050467.

7. Ballantyne and Trauner (2000)

8. Gahl et al. (2007)

9. Nesterova and Gahl (2008)
10. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moyse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int. 2012 Jan;81(2):179-89. doi: 10.1038/ki.2011.277.
11. Ballantyne, Scarvie et al. (1997)
12. Spilkin AM, Ballantyne AO, Babchuck LR, Trauner DA. 2007. Non-Verbal Deficits in Young Children With a Genetic Metabolic Disorder: WPPSI-III Performance in Cystinosis. Am J Med Genet Part B 144B:444-447
13. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol. 2011Feb;26(2):205-15. doi: 10.1007/s00467-010-1627-6.
14. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int. 2012;81(2):127-129. doi:10.1038/ki.2011.301
15. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94. doi:10.1093/ndt/gfu090
16. Kimonis, V. E., Troendle, et al. (1995). Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80(11), 3257-3261.
17. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Longterm outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. Pediatr Nephrol. 2010 Dec;25(12):2459-67. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8."

**31. La anexa nr. 2, în tabel poziţiile 16, 19 şi 21 se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|---|---|---|
| 16 | L040M | ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1 ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**1 |
| 19 | L044L | PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ |
| 21 | M003M | OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM**; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM (Prolia)**; TERIPARATIDUM** ( original şi biosimilar) |

**32. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT**

**Introducere:**

Diabetul zaharat (DZ) se defineşte ca un grup de tulburări metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, rezultate din deficienţa în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele şi care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (după definiţia OMS-1999).

Diabetul este o condiţie definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie şi neuropatie). Acesta este asociat cu speranţa de viaţă redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicaţiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicaţii macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral şi boli vasculare periferice), şi diminuarea calităţii vieţii (după definiţia WHO/IDF 2012).

**Screening-ul diabetului şi prediabetului la adulţii asimptomatici**

• Testarea trebuie luată în considerare la adulţi supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m$^2$) care au unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:

| |
|---|
| • Rudă de gradul I cu diabet |
| • Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american) |
| • Istoric de boală cardiovasculară |
| • Hipertensiune arterială (≥ 140/90 mmHg sau pe terapie pentru hipertensiune) |
| • Nivelul de colesterol HDL < 35 mg/dL şi/sau un nivel de trigliceride > 250 mg/dL |
| • Femeile cu sindrom de ovar polichistic |
| • Sedentarismul |
| • Alte afecţiuni clinice asociate cu rezistenţa la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans) |
| • Pacienţii cu prediabet (A1C = 5.7 - 6.4%, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranţei la glucoză) trebuie testaţi anual. |
| • Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestaţional sau care au născut feţi cu greutatea la naştere > 4000 g. |

• Pentru toţi pacienţii, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani.

• Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcţie de rezultatele iniţiale şi de starea riscului.

**Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)**

**Figura 1.**

În absenţa simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.(figura 1). Adaptat şi modificat după [1], [2].

**Criterii de diagnostic pentru prediabet**

**Figura 2. Criterii de diagnostic pentru prediabet.** Adaptat şi modificat după [1], [2].

**Depistarea şi diagnosticul diabetului zaharat gestaţional (DZG)**

• Screeningul DZG se recomandă în săptămânile 24 - 28 de sarcină la femeile însărcinate necunoscute anterior cu diabet

• Se recomandă evaluarea femeilor diagnosticate cu DZG, pentru diabet persistent la 6 - 12 săptămâni postpartum, utilizând TTGO şi criterii de diagnosticare pentru populaţia generală

• Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieţii pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puţin o dată la 3 ani

• Se recomandă screeningul DZ tip 2 nediagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criterii de diagnosticare pentru populaţia generală

• Pentru diagnosticul DZG se efectuază (Erată G&G: efectuează) TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun şi la 1 şi 2 h, în perioada 24 - 28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet

• TTGO trebuie efectuat dimineaţa, după un repaus alimentar de cel puţin 8 ore.

• Diagnosticul de diabet gestaţional se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmatice ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:

• Glicemie a jeun: 92 mg/dL

• Glicemie la 1 h în cursul TTGO: 180 mg/dL

• Glicemie la 2 h în cursul TTGO: 153 mg/dL

**Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)**

1. **Diabet zaharat tip 1** (distrugerea celulelor β, care induce deficit absolut de insulină)

• Autoimun (90% din cazuri)

• Idiopatic (10% din cazuri)

2. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv şi rezistenţă la insulină)

3. **Diabet zaharat gestaţional** (diabet diagnosticat în intervalul 24 - 28 săptămâni de sarcină).

4. **Tipuri specifice de diabet** - diabet secundar.

• **Defecte genetice ale funcţiei celulelor β** (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)

• **Defecte genetice ale acţiunii insulinei** (rezistenţă la insulină de tip A, etc.)

• **Afecţiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplasie (Erată G&G: neoplazie), fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)

• **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)

• **Indus de medicamente/substanţe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)

• **Infecţii** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)

• Forme neobişnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulinic, sindromul "Omuli rigid"), etc.

• Alte **sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klineffelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

**CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI**

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficienţă beta-celulară severă, ca urmare a distrucţiei autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficienţa beta-celulară progresivă, rezistenţă la insulină şi creşterea producţiei hepatice de glucoză. Diferitele modalităţi terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât şi heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părţi diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)

**Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat.** Adaptat şi modificat după [1], [2].

La nivel mondial, populaţia se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viaţă, îmbătrânirii populaţiei, urbanizării, care au drept consecinţe modificări ale alimentaţiei, adoptarea unui stil de viaţă sedentar şi dezvoltarea obezităţii. Prevalenţa DZ diferă semnificativ în funcţie de populaţia studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic şi stilul de viaţă. Predicţiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare şi conform aprecierilor ADA, prevalenţa DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalenţa DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul şi criteriile de tratament conform ghidurilor internaţionale, validate de date clinice recente, precum şi de practica medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului

zaharat şi a complicaţiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 şi pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce priveşte managementul diabetului zaharat.[2]

Protocolul stabileşte modalităţi generale de abordare terapeutică (farmacologice şi nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum şi pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Ţintele terapeutice sunt cele menţionate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] şi EASD[3].

Ţintele terapeutice vor fi adaptate în funcţie de speranţa de viaţă, de comorbidităţi, de dorinţa şi posibilităţile pacientului de automonitorizare şi control şi vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic şi controlul ponderal.

**Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate**

Managementul hiperglicemiei la pacienţii cu DZ este evaluat prin:

• Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienţii care au un control glicemic optim şi stabil şi la interval de 3 luni la pacienţii la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienţii la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].

• **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicaţiei de către pacienţi, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopţii.

• **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din ţesutul interstiţial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacităţii şi siguranţei (frecvenţa şi severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic.

| **ADA** |
| --- |
| HbA1c: < 7,0%*)<br>Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl*)<br>Glicemie capilară postprandială†): < 180 mg/dl<br><br>*) Obiectivele trebuie individualizate.<br>†) Determinarea glicemiei postprandiale trebuie făcută la 1 - 2 ore după începutul mesei. |

Obiectivele glicemice individuale. Adaptat şi modificat după [2], [3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcţie de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezenţa şi severitatea complicaţiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităţilor, de speranţa de viaţă şi de aderenţa şi complianţa pacienţilor la tratament şi automonitorizare glicemică.

**Tratamentul nefarmacologic**

Scop: modificarea stilului de viaţă.

Se bazează pe educaţie medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutriţională) şi activitatea fizică.

Tratamentul nefarmacologic este menţinut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, în mod excepţional, ca unică modalitate terapeutică, şi doar în condiţiile unei monitorizări atente a evoluţiei bolii, la unii pacienţi cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienţii la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating ţintele terapeutice şi acestea sunt ulterior menţinute).

**Tratamentul farmacologic** include terapia non-insulinică şi insulinoterapia. (figura 4, tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale şi terapii injectabile cu agonişti de receptori de glucagon-like peptide-1-AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 şi unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie
- În terapie combinată (dublă şi triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicaţie absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ şi DZ gestaţional

**Figura 4.** Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2], [3].

**Beneficiile şi limitările terapiei antidiabetice**

| Clasă terapeutică | Eficacitate glicemică | Efecte cardiovasculare | Risc de hipoglicemie | Efect pe greutate | Reacţii adverse/ Contraindicaţii | Cale de administrare |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Biguanide**<br>Metformin | Mare<br>Glicemie bazală | Potenţial beneficiu în BCV aterosclerotică | Neutru | Neutru/ Uşoară scădere ponderală | Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, diaree)<br>Deficit de Vitamina B12<br>Acidoză lactică (rară)<br>Contraindicat în insuficienţa hepatică | Oral |
| **Inhbitori** (Erată G&G: Inhibitori) **de SGLT-2**<br>Dapagliflozin<br>Canagliflozin<br>Empagliflozin | Intermediară<br>Glicemie postprandială | Beneficiu în insuficienţa cardiacă şi BCV aterosclerotică<br>Reduce progresia BCR | Neutru | Scădere ponderală | Risc de cetoacidoză diabetică<br>Infecţii genitourinare<br>Risc de hipovolemie<br>Hipotensiune<br>Risc de gangrenă Fournie<br>Risc de fracturi şi amputaţii (canagliflozin)<br>↑LDL-Colesterol | Oral |
| **Agonişti de receptor/ analogi de GLP-1**<br>Exenatid eliberare prelungită<br>Dulaglutid<br>Liraglutid<br>Lixisenatid<br>Semaglutid | Mare<br>Glicemie postprandială cu | Neutru:<br>Lixisenatid | Neutru | Scădere ponderală | Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid)<br>Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, vărsături, diaree)<br>Posibile reacţii la locul de injectare<br>? Pancreatită acută | Injectabil s.c/Oral (Semaglutide) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Inhibitori de DPP-4**<br>Sitagliptin<br>Saxagliptin<br>Linagliptin<br>Vildagliptin | Intermediară<br>Glicemie postprandială | Risc potenţial pentru insuficienţă cardiacă: Saxagliptin | Neutru | Neutru | Potenţial risc de pancreatită acută<br>Dureri articulare | Oral |
| **Inhibitori de alfa glucozidază**<br>Acarboză<br>Miglitol<br>Voglibose | Intermediară<br>Glicemie postprandială | | Neutru | Neutru | Efecte adverse gastrointestinale (flatulenţă, diaree) | Oral |
| **Sulfonilureice**<br>Glibenclamid<br>Gliclazid<br>Glimepirid<br>Gliquidona<br>Glipizid | Mare<br>Glicemie bazală şi postprandială | | Risc crescut de hipoglicemie<br>Glucagonul este ineficient în corecţia acestor hipoglicemii.<br>Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS<br>Risc ↓: gliclazid, glimepirid | Creştere ponderală | ↓ Precondiţionarea ischemică cardiovasculară (Sulfonilurece (Erată G&G: Sulfonilureice) din generaţia I)<br>Contraindicate în insuficienţa hepatică | Oral |
| **Glinide**<br>Repaglinide<br>Nateglinide | Intermediară<br>Glicemie postprandială | | Moderat | Creştere ponderală | Contraindicat în insuficienţa hepatică | Oral |
| **Insulină** | Mare<br>Glicemie bazală - insulină bazală<br>Glicemie postprandială - insulină prandilă (Erată G&G: prandială) | | Crescut | Creştere ponderală | Hipoglicemie<br>Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică | Injectabil s.c/Inhalator |
| **Analogi de Amylină**<br>Pramlintide | Mare<br>Glicemie postprandială | | Neutru | Scădere ponderală | Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, vărsături) | Injectabil |
| **Tiazolidindione**<br>Pioglitazona | Mare<br>Glicemie postprandială | Beneficiu potenţial în BCV aterosclerotică | Neutru | Creştere ponderală (retenţie de fluide) | Edeme<br>Insuficienţă cardiacă<br>Fracturi<br>Cancer vezical | Oral |

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice şi insulina*).

_____

*) Observaţie: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa şi/sau România.

**1. Monoterapia**

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin şi măsuri extinse de stil de viaţă (inclusiv gestionarea greutăţii şi exerciţii fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viaţă (reducerea greutăţii corporale, creşterea activităţii fizice la 30 - 45 de minute/zi) , şi reducerea conţinutului caloric al meselor în combinaţie cu tratamentul cu metformin.

Pentru a minimiza riscul reacţiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici şi crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficienţa tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la maxim 3 luni de la iniţierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opţiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agonişti PPAR-γ) (pioglitazonă) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienţii cu obezitate şi la cei ≥ cu risc crescut de hipoglicemie; agoniştii PPAR-γ nu trebuie utilizaţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; Decizia privind medicaţia anti-hiperglicemiantă utilizată ca monoterapie trebuie să ţină cont de existenţa recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obţin ţintele terapeutice, în condiţiile unei aderenţe şi complianţe bune la tratament şi regimul alimentar, se trece la terapie combinată.

**2. Terapia combinată**

Tratament combinat cu administrare orală sau terapie cu AR GLP-1

**Dubla terapie:**

În această etapă, alegerea tratamentului de asociere se va face luând în considerare dacă tratamentul anterior nu a produs efectele scontate şi anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc şi comorbidităţile, în primul rând afecţiunile cardiovasculare şi boala renală cronică:

**A.** La pacienţii **CU semne sugestive de risc înalt (vârsta ≥ 55 ani şi hipertrofie ventriculară stânsă** (Erată G&G: stângă) **sau stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare > 50%) sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular şi cu beneficii renale dovedite.

Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 şi unii agonişti ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

La pacienţii cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară şi/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat - în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicaţii pentru utilizarea acestora, apoi agoniştii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecţie la nivel renal. (table (Erată G&G: tabele) 2, 3)

**Fig. 4a** Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR sai** (Erată G&G: şi) **IC**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate siguranţă CV similară cu iDPP-4

7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH

8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă

Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

**B.** La pacienţii **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovascular ă aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)**, alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate şi prioritizate sunt *riscul de hipoglicemie, reducerea greutăţii corporale şi costul sau accesul la medicaţie* şi în funcţie de care trebuie să se facă alegerea medicaţiei anti-hiperglicemiante asociată la metformin:

La pacienţii cu **risc crescut de hipoglicemie**, trebuie luată în considerare asocierea cu un inhibitor SGLT2, inhibitor DPP-4, agonist al receptorilor GLP-1 sau agonist PPAR-γ (Figura 4b).

**Fig. 4b** Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze incidenţa hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH
8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă

Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agoniştii receptorilor GLP-1 şi inhibitorii SGLT2 sunt de elecţie la pacienţii cu diabet zaharat şi obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).

**Fig. 4c** Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze creşterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4

7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH

8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă

Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureicelor ca şi etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să ţină cont de potenţialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie şi de efectele asupra greutăţii (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus - Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ţine cont de diferenţele între reprezentanţii acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite şi Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glimepirida şi gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaţionale au ridicat îngrijorări, deşi constatările din recenziile sistematice recente nu au constatat nicio creştere a mortalităţii prin toate cauzele în comparaţie cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studul (Erată G&G: studiul) ADVANCE) şi glimepirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educaţia pacientului şi

folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generaţie nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauţie în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienţii mai în vârstă şi cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)

**Fig. 4d** Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate Siguranţă CV similară cu iDPP-4

7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH

8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea

Creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă

Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

**Triplă terapie:**

Este recomandată la pacienţii care nu ating ţintele glicemice individualizate pri (Erată G&G: prin) dublă terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepţia contraindicaţiilor) şi alte două medicamente cu mecanisme de acţiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agonişti ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agonişti PPAR-γ şi sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).

În această etapă, alegerea medicaţiei de asociere trebuie să se bazeze pe aceleaşi premise ca şi în cazul dublei terapii şi să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemiante. (tabel 2, 3)

De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemiante) cu acţiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR-γ + agonist GLP-1) în combinaţiile permise de protocoalele în vigoare.

În cazul dublei şi triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemiante de tip combinaţii în doza fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creşterea complianţei şi aderenţei pacienţilor la tratament.

: asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv
: asociere posibilă dar atenţie la reducerea dozei/precauţie la modificarea dozei
: asocieri posibile dar în baza protocolului de boală şi a protocolului unui produ diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolui (Erată G&G: protocolului unui produs care reprezintă o combinaţie/asociere medicamntoasa (Erată G&G medicamentoasă) în doză fixă)
: asociere medicamnentoasa (Erată G&G: medicamentoasă) imposibilă ş nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate în vigoare.

Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcţie de RFGe, adaptat şi modificat după [4]

| = medicaţie permisă fără restricţii | = medicaţie permisă cu ajustarea dozei/precauţie, | = medicaţie nerecomandată |
|---|---|---|

**INSULINOTERAPIA**

La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecţii multiple sau administrare subcutanată continuă (CSII), utilizând pen-uri (stilouri injectoare) sau pompe de insulină cuplate sau nu cu sisteme de monitorizare continuă a glucozei.

La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecţiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv iniţierea tratamentului cu insulină. Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienţii cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcţiei beta-celulare. Ulterior, funcţia beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecinţă, mai devreme sau mai târziu, un procent semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanţi, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari şi pe durata lungă de timp.

**I. Indicaţii pentru iniţierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2**:

- Diabet nou diagnosticat (cu opţiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină şi întreruperea terapiei cu insulină):

○ Glicemie ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezenţa simptomelor de hiperglicemie;

- Ineficienţa regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depăşeşte valoarea ţintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)
- Stres metabolic acut: infecţii, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc - necesar tranzitoriu de insulină
- Complicaţii acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcină şi lactaţie.

**II. Indicaţii pentru schimbarea terapiei antihiperglicemiante (de la tratament cu medicamente antidiabetice orale cu sau fără asociere cu un agonist al receptorilor GLP-1) la o strategie combinată care include insulină** dacă glicemia rămâne necontrolată:

- Hiperglicemie continuă confirmată la mai multe determinări (glicemii şi/sau HbA1c repetat peste ţintele stabilite individualizat); şi
- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potenţiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:
  - ○ Erori în dietă;
  - ○ Nivel redus de activitate fizică;
  - ○ Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderenţă slabă);
  - ○ Infecţii;
  - ○ Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de iniţierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

**III. Indicaţii pentru iniţierea terapiei cu insulină indiferent de nivelul glicemiei**:

- Sarcină;
- Diabet autoimun latent al adultului (tip 1/LADA);
- Diabet asociat cu fibroză chistică;
- Cererea pacientului, din motive rezonabile.

La pacienţii supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.

**IV. Indicaţii pentru terapia temporară cu insulină:**

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecţii, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);
- Proceduri chirurgicale;
- AVC;
- Intervenţie coronariană percutanată (PCI);
- Sindrom coronarian acut;
- Altă afecţiune acută care necesită internare în secţia de terapie intensivă.

**V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)**

**Figura 5**: Intensificarea tratametului (Erată G&G: tratamentului) injectabil. Adaptat şi modificat după [2].

1. Luaţi în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcţie de: preferinţa pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutăţii sau frecvenţa administrării injecţiilor. Dacă este prezentă BCV, luaţi în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit.

FDC, combinaţie în doză fixă; AR GLP-1, agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului; FBG, nivel al glucozei în sânge, recoltat *a jeun*; FPG, nivel al glucozei în plasmă, recoltat *a jeun*; PPG, glicemie post-prandială

**Tratamentul cu insulină bazală**

Este recomandat ca primă modalitate de iniţiere a terapiei cu insulină la pacienţii cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea şi menţinerea ţintelor glicemice individualizate.

Se recomandă insulină cu durată lungă de acţiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acţiune) administrată injectabil o dată pe zi:

- hiperglicemie matinală - administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acţiune reduce riscul de hipoglicemie nocturnă severă;

- hiperglicemie bazală şi pe timpul zilei - administrare dimineaţa (luaţi în considerare injecţii multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acţiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).

În cazuri selectate, când iniţierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienţi cu hiperglicemie severă şi HbA1c cu mult peste ţinta terapeutică, iniţierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opţiune terapeutică, mai ales la pacienţii relativ tineri cu speranţă mare de viaţă. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorităţii eficacităţii şi siguranţei tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferinţele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza iniţială este 0,1 - 0,2 unităţi/kg sau 10 unităţi.

2. La pacienţii trataţi cu insulină, medicamentele antidiabetice orale şi terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicaţiilor aprobate şi în conformitate cu protocolul fiecărei molecule:

- Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toţi pacienţii, dacă este tolerat şi nu este contraindicat;
- În cazul pacienţilor supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin şi inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);
- În cazul pacienţilor cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfoniluree.

3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4 - 5 zile, cu creşterea treptată a dozei cu 2 - 4 unităţi în funcţie de rezultatele obţinute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.

4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este > 0,3 - 0,5 unităţi/kg, fără obţinerea controlului glicemic şi al greutăţii corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acţiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acţiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acţiune/analog de insulină cu acţiune rapidă administrat la 1 - 3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreţia de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (> 100 unităţi), indicând rezistenţa la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenţei la insulină şi riscul de reacţii adverse.Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistenţă la insulină prin administrarea de insulină în perfuzie continuă subcutanată sau intravenoasă de pe o perioadă de 72 până la 96 de ore.

**Tratamentul intensiv cu insulină**

Tratamentul intensiv cu insulină are la bază principii similare în toate formele de diabet, cu injecţii zilnice multiple cu insulină sau prin CSII (pompa de insulină).

I. Principiile terapiei intensive cu insulină:

- Auto-monitorizare glicemică zilnică;
- Auto-ajustarea dozelor de insulină sau administrarea dozelor suplimentare de insulină în funcţie de valorile glicemiei, necesarul energetic şi activitatea fizică;
- Definirea exactă a valorilor ţintă ale glicemiei;
- Educaţia terapeutică şi nutriţională adecvată şi motivarea pacientului;
- Posibilitatea contactării rapide a echipei terapeutice;

- În diabetul zaharat de tip 2, CSII cu pompa de insulină nu este o abordare terapeutică de rutină.

II. Algoritmul tratamentului cu injecţii multiple cu insulină:

- Analogi de insulină cu durată scurtă de acţiune sau cu acţiune rapidă înainte de mese;

Şi

- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acţiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare şi/sau dimineaţa. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecţiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acţiune la momentul mesei.

III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experienţă în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 şi alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

1. Indicaţii:

a. Necesar de insulină în doze mici (de ex., la copii);

b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;

c. Lipsa identificării hipoglicemiei;

d. Stil de viaţă dezordonat şi mese neregulate;

e. Hiperglicemie matinală;

f. Diabet zaharat pre-gestaţional dificil de controlat cu multiple injecţii cu insulină;

g. Preferinţa pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.

2. Contraindicaţii:

a. Nivel intelectual/educaţional scăzut al pacientului;

b. Complianţă redusă la tratament;

c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

**Analogii de insulină**

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este mai puţin fiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât şi datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcţie de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienţa şi complianţa la tratament, cu consecinţe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) şi câştigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obţinerii ţintelor glicemice.

Cu scopul depăşirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltaţi şi lansaţi analogii de insulină, care după profilul lor de acţiune sunt: rapizi (prandiali), bazali şi premixaţi (cu acţiune duală).

**Analogii de insulină cu acţiune rapidă** (lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbţie mai rapidă, o concentraţie maximă crescută instalată rapid şi o durată de acţiune mai scurtă în comparaţie cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătăţit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).

**Analogii de insulină bazală** (glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunţat de acţiune. Variabilitatea şi riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparaţie cu insulinele umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (atât în combinaţie cu ADO cât şi ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina detemir avantajul asupra câştigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât şi 2.

**Analogii premixaţi de insulină, cu acţiune dual**ă conţin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 şi respectiv 30% alături de insulina cu acţiune prelungită. Prezenţa analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentraţia maximă atinsă rapid, permiţând administrarea mai aproape de masă (între 0 şi 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acţiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Şi aceşti analogi premixaţi pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinaţie).

**Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulina**

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât şi cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

**Schimbarea tratamentului insulinic de la insulină umană la analog de insulină** se face de către medicul diabetolog şi este recomandat a se realiza în următoarele situaţii:

1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obţinut, în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic) şi a unei complianţe crescute la tratament.

2. În condiţii de **variabilitate glicemică** crescută, documentată, în pofida unui stil de viaţă adecvat şi constant.

3. În caz de **hipoglicemii** recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic).

4. **Stil de viaţă activ, neregulat:** copii, adolescenţi, adulţi care prin natura activităţii lor au acest stil de viaţă activ, neregulat.

**Indicaţii specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaţionale speciale sau la anumite grupe de vârstă**

1. Copii, adolescenţi: Aspart de la >/= 2 ani, Lispro, Glulizină, Glargină, Detemir de la >/= 6 ani, Lispro NPL >/= 12 ani, Degludec >/= 1 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30 >/= 10 ani, Lispro 25, Lispro 50 >/= 12 ani

2. Sarcina: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL

3. Alăptare: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL, Aspart 30

**RECOMANDĂRI**

1. Măsurarea glicemiei pentru a permite diagnosticul precoce de pre-diabet/diabet zaharat de tip 2 (DZ2) trebuie efectuată la toate persoanele cu vârsta > 45 de ani şi la persoanele mai tinere cu obezitate şi cel puţin un factor suplimentar de risc pentru diabet.

2. În săptămânile 24 - 28 de sarcină, femeile fără diagnostic anterior de diabet trebuie evaluate cu ajutorul testului de toleranţă orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestaţional.

3. Pacienţii cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viaţă sănătos (reducerea şi menţinerea greutăţii corporale, activitate fizică cel puţin 150 de minute pe săptămână) şi informaţii asupra eficacităţii metodelor de prevenire a diabetului zaharat.

4. La pacienţii cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC) ≥ 35 kg/m$^2$ şi cu vârsta < 60 de ani şi la femeile cu istoric de diabet zaharat gestaţional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariţiei diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viaţă.

5. La pacienţii cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei *à jeun* sau prin testul de toleranţă orală la glucoză (TTGO).

6. La pacienţii cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecţia cardio-renală şi menţinerea HbA1c ≤ 7,0% (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizată în funcţie de vârsta pacientului, speranţa sa de viaţă şi existenţa sau nu a complicaţiilor cronice şi a comorbidităţilor.

7. La toţi pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi albuminurie crescută şi/sau disfuncţie renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puţin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul iniţial.

8. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi boală cardiovasculară sau insuficienţă renală cronică şi la pacienţii cu vârsta > 40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puţin 1 factor de risc sau afectare de organ ţintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C ţintă < 70 mg/dl (1,8 mmol/l).

9. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ ţintă şi fără factori de risc, LDL-C ţintă este < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

10. Tensiunea arterială recomandată ca ţintă este < 130/80 mm Hg.

11. Toţi pacienţii cu diabet zaharat trebuie să primească educaţie privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriţionist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistenta medicală de educaţie în diabet), utilizând metode şi tehnici variate, inclusiv telemedicină. Recomandările detaliate de nutriţie trebuie adaptate la nevoile şi posibilităţile fiecărui pacient.

12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidraţi. Instruirea asupra modului în care se poate estima conţinutul de carbohidraţi al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educaţia nutriţională la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1.

13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toţi pacienţii cu diabet zaharat. Proporţiile optime ale macronutrienţilor trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezenţa complicaţiilor diabetului zaharat şi prezenţa comorbidităţilor.

14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exerciţiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exerciţiile fizice trebuie să se desfăşoare periodic, cel puţin o dată la 2 - 3 zile, dar de preferat în fiecare zi.

15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la iniţierea tratamentului pentru diabet zaharat şi în timpului fiecărei vizite ulterioare.

16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat şi creşte semnificativ riscul de apariţie a complicaţiilor diabetului.

17. Pacienţii cu diabet trebuie evaluaţi pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependenţă, tulburări de alimentaţie şi disfuncţie cognitivă. Aceste afecţiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.

18. Educaţia reprezintă un element principal în tratamentul şi prevenirea diabetului zaharat. Toţii pacienţii cu diabet zaharat şi familiile/aparţinătorii trebuie să participe la orele de educaţie în diabet pentru a acumula cunoştinţe şi abilităţi pentru managementul bolii şi ca suport iniţierea şi menţinerea auto-controlului.

19. Principalele obiective ale educaţiei în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătăţirea calităţii vieţii şi suportul pacienţilor şi familiilor lor. Eficacitatea educaţiei şi programele educaţionale trebuie monitorizate şi evaluate în mod regulat pentru îmbunătăţirea metodelor de aplicare.

20. Educaţia în diabet trebuie să fie centrată pe pacient şi pe nevoile sale individuale.

21. Atitudinea unită şi organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic şi aspectului psihologic al tratamentului.

22. Metformin este prima opţiune terapeutică pentru iniţierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepţia situaţiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.

23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protecţia cardio-renală şi pentru a obţine sau menţine nivelul ţintă HbA1c, se va proceda în conformitate cu schemele de la figurile 1 - 5. Această decizie nu trebuie amânată cu mai mult de 3 - 6 luni.

24. Alegerea medicamentelor trebuie să fie individualizată, luând în considerare eficacitatea, complicaţiile, cumulul de factori de risc, morbidităţile pacientului, reacţiile adverse, efectul asupra greutăţii corporale, riscul de hipoglicemie şi preferinţele pacienţilor.

25. La pacienţii cu cumul de factori de risc, afecţiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic în antecedente şi/sau cu insuficienţă cardiacă, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obţinut cu inhibitorii SGLT-2 şi unii agonişti GLP-1.

26. La pacienţii cu cumul de factori de risc şi/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele cele două clase terapeutice - iSGLT2 şi AR-

GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecţie asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicaţii pentru utilizarea acestora.

27. Din cauza evoluţiei progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienţilor, pe parcursul evoluţiei bolii şi pe măsura intensificării terapiei.

28. La fiecare consult, pacienţii cu diabet trebuie întrebaţi despre simptomele şi frecvenţa episoadelor de hipoglicemie.

29. Pacienţii cu risc crescut de hipoglicemie clinic semnificativă (< 54 mg/dl; de ex . , < 3,0 mmol/l) trebuie să primească recomandare de tratament cu glucagon. Membrii familiei, aparţinătorii şi cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor şi adolescenţilor cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.

30. În cazul apariţiei episoadelor de hipoglicemie severă şi hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.

31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conştienţă păstrată (glicemie ≤ 70 mg/dl) constă în administrarea orală a 15 g de glucoză sau un alt carbohidrat simplu. Dacă determinarea glicemiei repetată la un interval de 15 minute încă indică prezenţa hipoglicemiei, administrarea de glucoză trebuie repetată. Atunci când hipoglicemia se remite, pacientul trebuie să consume alimente (o gustare/masă) pentru a preveni hipoglicemia recurentă.

32. La pacienţii trataţi cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menţinerea unui nivel glicemic uşor mai ridicat timp de cel puţin câteva săptămâni, pentru a creşte, măcar parţial, nivelul de conştientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei şi a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.

33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne şi fetale/neonatale.

34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare şi diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanţă cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 şi 3 de sarcină.

35. La iniţierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, ţintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcţie de starea de sănătate a pacientului, funcţia sa cognitivă şi statusul socio-economic.

36. Unul dintre obiectivele principale ale tratamentului diabetului zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este acela de a preveni apariţia hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice şi evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.

37. La pacienţii cu vârsta peste 65 de ani fără complicaţii semnificative, ţintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulţilor mai tineri.

38. Când se intensifică tratamentul, valorile ţintă ale glicemiei, tensiunii arteriale şi nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcţie de vârsta pacientului, speranţa sa de viaţa şi existenţa sau nu a complicaţiilor cronice şi a comorbidităţilor.

39. Eficienţa intensificării terapiei va fi evaluată periodic la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează

stilul de viaţă şi, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendinţă de ameliorare a controlului metabolic, se continua educaţia şi etapa terapeutică.

40. Pacienţii, inclusiv cei incluşi în Programul Naţional de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizaţi periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular şi/sau al instalării şi/sau evoluţiei complicaţiilor cronice. Eficienţa terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puţin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c şi cu ajutorul procedurilor specifice şi al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicaţiilor cronice ale DZ.

41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie justificată prin nivel de protecţie cardio-renală asigurat şi eventual probată prin determinarea cel puţin a glicemiei bazale şi postprandială, dar ideal şi acolo unde este posibil şi a HbA1c.

42. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse şi pentru evitarea complicaţiilor cronice cardio-renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală cronică).

43. La rezultate similare (în termenii protecţiei cardio-renale, a atingerii ţintelor terapeutice şi a calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung şi cu un raport eficienţă-cost cât mai bun.

44. După asigurarea protecţiei cardio-renale şi atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - şi în condiţiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate în studii clinice randomizate.

Bibliografie:

[1]) Internaţional Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;

[2]) American Diabetes Association - Standard of Medical Care in Diabetes - 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1;

[3]) Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461-2498; https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5).

[4]) www.gpnotebookeducation.com"

**33. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR**

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

**I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:**

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:

a. după artroplastia de şold;

b. după artroplastia de genunchi;

c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;

d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;

e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);

f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;

g. în chirurgia tumorală.

**2. Pacienţii oncologici** supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenţă de tromboembolie venoasă.

**3. Pacienţii cu boli neurologice** care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

**4. Alte situaţii**: gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

**II. Tratament (doze, perioada de tratament):**

| Tip HGMM | Indicaţii autorizate în trombo-profilaxie | Doze recomandate | Durata |
|---|---|---|---|
| **Dalteparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare | Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 5000 UI/zi | Durata medie e de 5 - 7 zile; |
| | Profilaxia trombozelor la pacienţii constrânşi la limitarea mobilizării datorită unor afecţiuni medicale acute | 5000 UI/zi | Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienţilor cu mobilitate restricţionată |
| **Enoxaparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 40 mg/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia tromboembolismului venos la pacienţii imobilizaţi la pat datorită unor afecţiuni medicale acute, inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, infecţiile severe şi bolile reumatismale | 40 mg/zi | Minimum 6 zile şi va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului |
| **Nadroparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 0,3 ml/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,3 ml şi/sau 0,4 ml şi/sau 0,6 ml/zi în funcţie de greutatea pacientului şi de momentul operator | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| **Reviparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în | 0,25 ml/zi - risc moderat; | Durata medie e de 7 - 14 zile; |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | chirurgia generală | | |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,6 ml/zi | Durata medie e de 7 - 14 zile; |
| **Tinzaparinum** | Profilaxia bolii trombo-<br>(Notă G&G: lipsă text) | 3500 UI/zi | Durata medie 7 - 10 zile |
| **Rivaroxabanum (a se vedea şi protocolul B01AF01)** | Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi | Tratament iniţiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuat:<br>• 5 săptămâni pentru indicaţia în chirurgia şoldului;<br>• 2 săptămâni pentru indicaţia în chirurgia genunchiului; |
| **Apixabanum (a se vedea şi protocolul B01AF02)** | prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului | 2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament iniţiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenţia chirurgicală şi continuat:<br>• 32 de zile pentru artroplastia de sold<br>• 10 până la 14 zile pentru artoplatia (Erată G&G: artroplastia) de genunchi |
| **Dabigatranum etexilatum (a se vedea şi protocolul B01AE07)** | Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului | 110 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament iniţiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile |

**Durata tromboprofilaxiei prelungite** este următoarea:

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**

Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

**2. Pacienţii oncologici:**

a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operaţie;

b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenţa, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

**3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi**

a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

**4. Alte situaţii:**

a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)**

b. Pentru **pacienţii cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

**III. Monitorizarea tratamentului**

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite **de urgenţă** pacientul la medicul specialist.

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

a. stări hemoragice;

b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

**V. Reluarea tratamentului**

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

**VI. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie."

**34. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM**

**I. Criterii de diagnostic:**

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie şi/sau afecţiuni asociate: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.

2. Determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)

3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România.

4. Imagistica - ideal rezonanţă magnetică nucleară (IRM), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanţă de contrast.

5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

**Diagnosticul pozitiv** de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.

**Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.**

Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţă între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

**Diagnosticul etiologic** se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

**Diagnosticul de certitudine** este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.

**II. Tratament**

**Obiective:**

1. înlăturarea tumorii,

2. inhibarea hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelurilor IGF-1,

3. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.

**Metode terapeutice:**

1. chirurgia tumorii hipofizare

2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1)

3. radioterapia hipofizară

**1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală** este tratamentul de elecţie pentru:

- microadenoamele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă)

- atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsura necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicaţiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare şi cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide şi epistaxisul (apar la mai puţin de 1% dintre pacienţi).

Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţă cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecţiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

**2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică:**

a) **Agoniştii dopaminergici** (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi. Indicaţii:

- când pacientul preferă medicaţia orală
- la pacienţi cu niveluri mult crescute ale prolactinei şi/sau niveluri GH modest crescute şi IGF-1 < 2,5 x LSN (limita superioară a normalului).
- ca terapie adiţională la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinaţie analog de somatostatin şi Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală
- doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizaţi ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) **Analogii de somatostatin** (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH şi de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul şi Lanreotidul par a fi echivalenţi din punctul de vedere al controlului simptomatologiei şi al scăderii hipersecreţiei de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici şi sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generaţia a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente şi mai severe.

c) **Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant)** se leagă de receptorii celulari de suprafaţă ai hormonului de creştere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale şi/sau radioterapeutice şi la care

tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentraţiei de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin şi/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice, cefalee şi artralgii. Precauţii şi atenţionări: dimensiunile tumorii pot creşte rar (< 2% din pacienţi), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degrabă, datorită absenţei tratamentului cu acesta.

**3. Radioterapia hipofizară** este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenţia chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenţionale.

Eficacitatea şi efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare, creşterea riscului de apariţie a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficienţa hipofizară este cea mai frecventă complicaţie şi se amplifică odată cu trecera (Erată G&G: trecerea) timpului, ajungând la rate de 25 - 50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10 - 15 ani de la intervenţie.

**PROTOCOL DE TRATAMENT**

Indicaţii:

• Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opţiune la majoritatea pacienţilor, indiferent de mărimea tumorii, oferind şansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practicată şi în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienţi la care invazia locală face puţin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale;

• În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

• Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficienţă cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin până la normalizarea parametrilor clinici pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

• Postoperator, în cazul în care rezecţia nu este completă şi boala nu este controlată, se va opta pentru:

○ administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agonişti dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată) sau

○ reintervenţia chirurgicală sau

○ radioterapie.

• La pacienţii cu contraindicaţii operatorii, precum şi selecţionat la acei pacienţi la care terapia chirurgicală are puţine şanse de reuşite (de exemplu tumorile

hipofizare mari**,** fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%), se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generaţia I - vezi figura 1)

**III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ**

**1. Categorii de pacienţi eligibili**

Pacientul prezintă acromegalie în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:

A. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante

B. Pacienţii care au contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie sau selecţionat pacienţii care au şanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)

C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dubla terapie.

D. *) La pacienţii sub 18 ani indicaţia, schema de tratament şi posologia vor fi individualizate.

_____

*) Cazurile vor fi supuse discuţiei în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea şi recomandarea terapiei (opinia comisiei de experţi).

**2. Evaluări pentru iniţierea tratamentului**

**Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.**

**2.1. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH în test oral de toleranţă la glucoză _ OGTT (75 g glucoză p.o. la adulţi, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

| Data | 0 min | 30 min | 60 min | 120 min |
|---|---|---|---|---|
| Glicemia | | | | |
| GH | | | | |

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienţii cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.

c. IGF1. Cel puţin două valori crescute, **în prezenţa tabloului clinic sugestiv**, susţin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puţin 12 săptămâni de la intervenţia chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil IRM cu substanţă de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

**N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.**

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

**2.2. Evaluări complementare** (nu **mai vechi de 6 luni**) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

**2.3. Evaluări suplimentare** pentru depistarea eventualelor complicaţii:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii **pentru complicaţiile cardiovasculare**
- **Colonoscopie** - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign
- Polisomnografie - criterii pentru depistarea şi tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiană

**IV. DOZE**

**LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotid Autogel la 56 zile timp de 3 luni, se va creşte doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

**OCTREOTID (Octreotidum LAR)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate creşte la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţii de GH bazal sub 1 ng/l şi cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate creşte intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

**PASIREOTID (Pasireotid LAR)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienţii la care nivelurile hormonului de creştere (GH) şi/sau factorului de creştere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacţiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

## V. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU ACROMEGALIE ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

**Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.**

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

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH în OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcţie de volumul tumoral şi extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariţia manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG şi analize curente;
- ecocardiografie la cei trataţi cu Cabergolină cel puţin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică

optimă), medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială. Pacienţii cu valori hormonale parţial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

• Simptomatologie controlată

• GH bazal (random) ≤ 1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml

• IGF1 = 1 - 1,3 X LSN pentru vârstă şi sex

B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet)

• Simptomatologie controlată

• GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% faţă de GH bazal înainte de tratament

• IGF1 > 1,3 x LSN, dar redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică:**

• Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau

• GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% faţă de GH bazal înregistrat înainte de tratament

• IGF1 > 1,3 x LSN, care nu s-a redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard)

• Masa tumorală hipofizară evolutivă.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacienţilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

**Pacienţii trebuie introduşi şi monitorizaţi în Registrul Naţional de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.**

## VI. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

• Pacienţii care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condiţiile în care creşterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceştia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.

• Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) în cazul în care se încadrează în categoria de insuficienţă terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienţii pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicaţii operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generaţia I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

• Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin

• **Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare**

**VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANŢI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT**

1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi/neoperaţi dar cu contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală, iradiaţi sau neiradiaţi, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol).

2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

**VIII. DOZE PEGVISOMANT**

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF1. Concentraţia serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depăşească 30 mg/zi/administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reuşeşte să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic.

**IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului**

Pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creşterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale (1 - 1,3 X LSN) pentru vârsta şi sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creşterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol la pacienţii iradiaţi.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Dacă nu se obţine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină şi Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacienţilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

**Pacienţii trebuie introduşi şi monitorizaţi în Registrul Naţional de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.**

**X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant**

- Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice
- Creşterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creştere a concentraţiei plasmatice a bilirubinei totale;
- Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

**XI. ALGORITM TERAPEUTIC**

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei;

Adaptat după:

Giustina A, Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec; 21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330.

[1]) dacă abordarea chirurgicală nu e fezabilă;

[2]) postoperator, la pacienţi cu niveluri de GH moderate crescute şi IGF1 < 2,5 X LSN;

Control optim: valori normale ale GH bazal şi IGF1; (în situaţia tratamentului primar/preoperator cu SSA - vezi recomandări la criterii de excludere)

Necontrolat: orice altă situaţie în afară de control optim;

SSA: analog de somatostatină de generaţia I, octreotid sau lanreotid.

**A**. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienţii cu contraindicaţii operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficienţă cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecţionat, la pacienţii care au şanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienţii cu creşteri moderate ale IGF1 (< 2,5 x LSN) şi semne şi simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonişti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament iniţial adjuvant.

La pacienţii cu boală moderat severă şi niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la cabergolină după 3 luni se recomandă iniţierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomandă iniţierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

**B.** Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

• administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul e sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacienţii care îndeplinesc criteriile de răspuns parţial):

○ Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni,

○ Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, până la 40 mg la 28 zile;

• administrarea Pegvisomant în monoterapie;

• evaluarea reintervenţiei chirurgicale.

**C.** Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani la pacienţii iradiaţi, 5 ani la cei neiradiaţi. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienţei şi siguranţei tratamentului.

**D.** Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

• tratament combinat: analogi de somatostatină de generaţia I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant (doza maximă de 30 mg/zi);

• terapie cu analogul de somatostatin de generaţia a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcţie de profilul clinic şi paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obţinut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic şi paraclinic), se va recomanda creşterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

**E.** Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea lua în considerare una dintre variantele de mai jos:

• Radioterapie

• Tratament combinat: Pegvisomant şi Pasireotide.

Pentru pacienţii cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările iniţiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienţilor cu răspuns parţial şi al pacienţilor cu răspuns optim, dar cu istoric şi investigaţii imagistice hipofizare care susţin improbabilitatea vindecării bolii (absenţa tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicaţia cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

**XII. PRESCRIPTORI:** Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală", în dozele şi pe perioada recomandată în aceasta."

**35. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) şi colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet şi stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicaţia tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (şi calprotectina, eventual şi cu evaluarea nivelului seric şi al anticorpilor împotriva produşilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare şi inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienţilor cu BII se poate face şi prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.

Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional)

**I. CRITERII DE DIAGNOSTIC**

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existenţa criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpigionoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamaţie trasmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravităţii se poate face complementar şi prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

- Consimţământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)

- Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului

- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă

- Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.

- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

## II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII

1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.

2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii)

## III. TRATAMENTUL STANDARD

### 1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducţia remisiunii şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicaţii:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4 g/24 h în proctite şi colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menţinerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5 - 1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.

**2. Boala Crohn (BC)**

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale (Erată G&G: suprastructurale))

**IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC (agenţi biologici şi alte produse de sinteză)**

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

**1. Boala Crohn:**

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau - 6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt.) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de

la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eşec la tratament standard, pot fi trataţi 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 pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt.)

b. Colită ulcerativă activă severă la copii între 6 şi 17 ani, cu extensie cel puţin E2, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard - indicaţie doar pentru infliximab.

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru infliximab.

NOTĂ

**Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).

**Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă, forma moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, 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 pacienţii adulţi 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 convenţional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducţie:

• Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn

- copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn

• Infliximab - original şi biosimilar

- la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

• Vedolizumab

- La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni - în b. Crohn şi colită ulcerativă.

- pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10

- În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepţia celor cu contraindicaţii documentate la anti -TNF alfa)

• Ustekinumab

- Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament

- Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

| Greutatea pacientului | Doza recomandată |
|---|---|
| ≤ 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |
| > 85 kg | 520 - 4 flacoane |

• Tofacitinib

- Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducţie, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienţii care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducţie 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 menţinere.

- Tratamentul de inducţie 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 iniţiat la pacienţii cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/$mm^3$, număr total de neutrofile < 1000/$mm^3$, valoarea Hb < 9 g/dl.

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

• **Infliximab** (original şi biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni.

• **Adalimumab**, (original şi biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.

• **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni.

- La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.

• **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

- Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

- Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.

- Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.

• **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.

- Nu este recomandat tratamentul de menţinere la pacienţii cu CU care prezintă factori de risc cunoscuţi pentru tromboembolism venos (TEV), la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepţia situaţiei în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.

- Pentru pacienţii 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 şi nu a răspuns la opţiunile 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 menţinere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menţinerea răspunsului.

- La pacienţii care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus şi/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 iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni

sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreţinere de 5 mg de două 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 obţinerea 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 (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
- Monitorizare după obţinerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianţei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

• Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

• Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

• Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.

Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

• Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar şi invers sau intre biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.

• La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

**V. Prescriptori** - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii în specialităţile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), medicină internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard), medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate."

**36. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[1], IXEKIZUMABUM**[1] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts -DMARDs): TOFACITINIB**[1] se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI:ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1 ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts -DMARDs): TOFACITINIB**1**

**I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil**

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulaţii, coloană vertebrală sau enteze) şi cel puţin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);
4. absenţa factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulaţii activ afectate (tumefiate; > 5 articulaţii tumefiate);
- valori mari ale reactanţilor 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 evidenţiate radiologic;
- prezenţa 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 convenţionale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) şi remisive sintetice ţintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);
- activităţii joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când exista contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă);
- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

**Evaluarea activităţii bolii**

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;

- numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;

- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:

- remisiune: DAPSA $\leq$ 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA $\leq$ 14;
- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA $\leq$ 28;
- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNFα. Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicaţie informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

**Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumab, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum) 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. pacienţi cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

- 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);
- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.

3. Eșecul la terapia convenţională:

- pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin 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 şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienţi cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită şi/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioada relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs**

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) $\geq$ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie

obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

**Scheme terapeutice**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs, în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai

jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecţii de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecţie) la intervale de 4 săptămâni.

- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi şi este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienţii adulţi care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD)

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

**Evaluarea răspunsului la tratament**

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA $\leq$ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA $\leq$ 14). Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament biologic)

menţinându-se în boală cu activitate moderată (14 < DAPSA ≤ 28) sau înaltă (DAPSA > 28).

În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezenţa unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiţia 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 şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

**Schimbarea terapiei biologice**

La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeaşi substanţă activă care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.

**Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)**

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări;

- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicaţii pentru acestea**

1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

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 excipienţii produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

10. pierderea calităţii de asigurat;

11. în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic sau **ts-DMARDs** recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;

- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau **ts-DMARDs** se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau **ts-DMARDs**.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau **ts-DMARDs**. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicită pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat."

**37. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ**

Psoriazis vulgar - generalităţi

Psoriazisul vulgar este o afecţiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 0,91 - 8,5%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severităţii psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată şi caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare uşoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

| | cap | trunchi | m. superioare | m. inferioare |
|---|---|---|---|---|
| Eritem | | | | |
| Induraţie | | | | |
| Descuamare | | | | |
| subtotal parţial | | | | |
| factorul A | | | | |
| factor corecţie | 0,1 x | 0,3 x | 0,2 x | 0,4 x |
| Subtotal | | | | |
| **PASI** | | | | |

| leziuni | | fără | marcate | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E | eritem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| I | induraţie | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| D | descuamare | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

factorul A corespunzător ariei afectate

**1** pentru 10%
**2** pentru 10 - 30%
**3** pentru 30 - 50%
**4** pentru 50 - 70%
**5** pentru 70 - 90%
**6** pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienţilor cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSI, PSSI, ESIF etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

- calitatea vieţii pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;

- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliţi (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toţi pacienţii cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicită şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

Tratamentul pacienţilor cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA - terapie (Erată G&G: terapia) necesită pe

de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua şi tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici (atât molecule originale cât şi biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulară) la pacienţii suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci şi placarde - populaţie ţintă

Pacienţi cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde forme severe.

**Terapiile biologice disponibile în România**

• **Adalimumab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulţi

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza cu o frecvenţă crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obţine ţinta terapeutică la doza cu frecvenţă crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacităţii terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienţii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvenţă crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeaşi atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii şi adolescenţi

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi fototerapii.

Doza de adalimumab - original şi biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecţie

subcutanată săptămânal, pentru primele două doze şi ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecţiei este ales în funcţie de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original şi biosimilar în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis vulgar

| **Greutate pacient** | **Doza** |
|---|---|
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducţie de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială |
| > 30 kg | Doza de inducţie de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială |

• **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat (Erată G&G: umanizat), recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (ataşat unei substanţe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în placi moderat până la sever la pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se iniţiază cu o doza de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0,2 şi 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doza de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienţii care nu răspund corespunzător , pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreţinere). Dacă nu se obţine această ţintă terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic**. Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenţie la pacienţii care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienţi cu răspuns slab iniţial pot înregistra ulterior îmbunătăţiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

• **Etanercept** - original şi biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulţi

Tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleaşi îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienţii sunt intoleranţi la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienţilor care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original şi biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

• **Infliximab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original şi biosimilar.

• **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 şi 12, apoi doza de întreţinere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obţinut în celule ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreţinere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulţi

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienţi cu greutate > 100 kg

Pentru pacienţii cu greutatea > 100 kg doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la aceşti pacienţi, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani şi peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obţin un control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcţie de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în săptămânile 0 şi 4 şi ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi:

| Greutatea corporală în momentul administrării dozei | Doza recomandată |
|---|---|
| < 60 kg | 0,75 mg/kg |
| ≥ 60 - ≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Pentru a calcula volumul injecţiei (ml) la pacienţii < 60 kg, utilizaţi formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml şi trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienţii copii şi adolescenţi care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

• **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca ţinta 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 pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreţinere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienţii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca ţinta 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 pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 şi apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.La unii pacienţi cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăţi prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.

**Terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulară disponibile în România**

• **Apremilast** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acţionează la nivel intracelular şi modulează o reţea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 creşte valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF-α, IL-23, IL-17 şi a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineaţa şi seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricţii alimentare. Este necesar un program iniţial de creştere treptată a dozelor. Dacă pacienţii 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 obişnuită.

**Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulară pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever

**şi**

- DLQI ≥ 10

**şi**

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**şi**

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la iniţierea tratamentului **şi**

• îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
- acitretin 25 - 50 mg zilnic
- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 şedinţe/săptămâna)

**sau**

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

**sau**

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

**sau**

• are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

**Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii (cu vârstă între 4 şi 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni . Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever.

-

**şi**

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

**şi**

- scor cDLQI ≥ 10

**şi**

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**şi**

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii):

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului **şi** îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
- acitretin 0,5 - 1/kg corp zilnic
- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic - conform RCP
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

**sau**

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

**sau**

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

**sau**

• are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

**Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acţiune intracelulară**

Alegerea agentului biologic/molecula mică cu acţiune intracelulară se va face cu respectarea legislaţiei în vigoare în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbidităţile pre-existente, de experienţa medicului curant şi de facilităţile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

**Consimţământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau la iniţierea terapiei cu molecule mici cu acţiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici**

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicaţii absolute):

1. pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicaţie nu se regăseşte 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 excipienţii produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenţă unde se solicită avizul explicit al medicului infecţionist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
6. orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:

1. PUVA - terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecţie HIV sau SIDA
3. sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauţii conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

7. se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

8. orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

**EVALUAREA TRATAMENTULUI**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.

Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF) cu un obiectiv pe temen (Erată G&G: termen) lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever.

şi

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/molecula mică cu acţiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se încadra în ţinta terapeutică - de ex. sarcina, intervenţie chirurgicala etc), tratamentul poate fi reluat cu acelaşi medicament (cu excepţia Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenţională sistemică şi doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiţiei anterioare) sau care prezintă reacţii adverse importante şi este eligibil conform protocolului se poate iniţia o terapie biologica. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament

2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/molecula mică cu acţiune intracelulară

3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/molecula mică cu acţiune intracelulară.

4. monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice **şi** a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice (vezi 3.).

**1. Evaluarea pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu agent biologic/molecula mică cu acţiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF) şi DLQI |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | |
| Infecţie TBC*) | - testul cutanat tuberculinic sau<br>- IGRA |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
| | - creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| | - hepatita B (AgHBs) |
| | - hepatita C (Ac anti HVC) |
| | |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

*) nu este necesară pentru iniţierea tratamentului cu molecula mică cu acţiune intracelulară

**2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice**

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/molecula mică cu acţiune intracelulară prin următoarele investigaţii:

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă) şi DLQI |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
| | - creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

**3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/**molecula mică cu acţiune intracelulară

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) şi DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte) |
| Teste serologice | HLG, VSH |
| | creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | după caz |

**4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice**

| | | Monitorizare |
|---|---|---|
| Severitatea bolii | - PASI (menţinerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, faţă de valoarea iniţială (NAPSI, PSSI, ESIF)<br>- DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială). | la fiecare 6 luni |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecţie TBC | - testul cutanat tuberculinic<br>sau<br>- IGRA*) | **După primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Începând cu al doilea an şi pentru aceştia se solicită doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalţi pacienţi** |

| | | |
|---|---|---|
| | | **doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog**<br>**Dacă se consideră necesar de către medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA).** |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
| | creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT | la fiecare 6 luni |
| | hepatita B (AgHBs) | **anual** |
| | hepatita C (Ac anti HVC) | **anual** |
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | **anual** |
| Alte date de laborator semnificative | după caz | după caz |

*) nu este necesară pentru tratamentul cu molecula mică cu acţiune intracelulară

**Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC**

Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT > 5 mm (diametru transversal al induraţiei) sau QFTG > 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat > 1 $cm^3$, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecţia tuberculoasă latentă); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă

supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică şi educaţia pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferinţă acelaşi cu cel iniţial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ şi pacientul nu a avut altă indicaţie de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet şi corect a unei ITBL după evaluarea iniţială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absenţa persistenţei ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

**Schimbarea agentului biologic**

În cazul pacienţilor care nu ating sau nu menţin ţinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, 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 mică cu acţiune intracelulară. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeaşi clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs

**PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie şi se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.**

**Anexa Nr. 1**

**SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii**

**Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.

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

**Scorul DLQI pentru adulţi**

Unitatea sanitară: Data:

| | |
|---|---|
| Nume pacient: | Diagnostic: |
| Semnătura pacient: | Nume şi parafa medic: |
| Adresa: | Scor: |

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

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

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

Da/Nu - Nerelevant

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

Mult/Puţin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului

- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

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

**Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)**

Unitatea sanitară:

| | |
|---|---|
| Data: | Scor: |
| Nume: | Vârsta: |
| Nume părinţi: | Nume şi parafa medic |
| Adresa: | Diagnostic: |

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Anexa Nr. 2**

**Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară**

DATE GENERALE

**Pacient:**

Nume .....

Prenume .....

Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _

CNP: | | | | | | | | | | | | |

Adresă corespondenţă/telefon: .....

.....

Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |¯¯| NU |¯¯|

Anexaţi un exemplar DA |¯¯| NU |¯¯|

Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....

.....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

**I. COMORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii).

| | **DA/ NU** | **Data diagnostic (lună/an)** | **Tratament actual** |
|---|---|---|---|
| Infecţii acute | | | |
| Infecţii recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boală ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronşic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu:<br>dietă \|¯\| oral \|¯\| insulină \|¯\| | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |
| Reacţii (boli) alergice<br>locale \|¯\| - generale \|¯\| | | | |
| Reacţii postperfuzionale | | | |
| Afecţiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenţii chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa şi semnătura medicului anatomopatolog şi autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

*) Termenul de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

## IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU** |
|---|---|---|---|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

## V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Observaţii (motivul introducerii)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

## VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

| | La iniţierea terapiei | Precedent | Actual |
|---|---|---|---|
| **Scor PASI** | | | |
| **Scor DLQI** (se vor anexa formularele semnate de pacient ŞI SEMNATE ŞI PARAFATE DE MADICUL (Erată G&G: MEDICUL) 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 şi parafa medicului curant dermatolog.

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

| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
|---|---|---|---|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemogramă: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/moleculă mică cu acţiune intracelulară PROPUS:**

**INIŢIERE** |¯¯|

**Agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

| | interval | data administrării | doză | mod administrare |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni | | | |

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/moleculă mică cu acţiune intracelulară (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)**

**Agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

DOZĂ de continuare .....

Interval de administrare .....

Mod de administrare .....

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC** |¯¯|

**Agent biologic/moleculă mică cu acţiune intracelulară ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

**Agent biologic nou introdus/moleculă mică cu acţiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

| | | interval | data administrării | doză | mod administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |
| 2 | Vizită de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară
vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

.....

.....

**IX. REACŢII ADVERSE** (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

**X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:**

Bună |¯¯| Necorespunzătoare |¯¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....

.....

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de Psoriazis şi a pacienţilor care au terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consulatie** (Erată G&G: consultaţie)**, reţetă etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.**

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declaraţie de consimţământ pacient adult**

## DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

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

|¯¯| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

| | |
|---|---|
| Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE) | Medic: (completaţi cu majuscule) |
| NUME ..... | NUME..... |
| PRENUME ..... | PRENUME..... |
| Semnătură pacient: | Semnătură şi parafă medic: |

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

**Anexa Nr. 3**

**Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic**

**PACIENT**

Nume ..... Prenume .....
Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....
.....
Telefon .....
**Medic curant dermatolog:**
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

## I. COMORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

| | **DA/NU** | **Data diagnostic (lună/an)** | **Tratament actual** |
|---|---|---|---|
| Infecţii acute | | | |
| Infecţii recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boală ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Astm bronşic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu:<br>dietă \|¯\| oral \|¯\| insulină \|¯\| | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi | | | |
| Reacţii (boli) alergice<br>locale \|¯\| - generale \|¯\| | | | |
| Reacţii postperfuzionale | | | |
| Afecţiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieţi localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenţii chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data întreruperii** | **Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă sau a fost bine tolerat)** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la MTX, furnizaţi detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

## IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

| | **Doza actuală** | **Din data de** | **Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA/NU** |
|---|---|---|---|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

## V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Observaţii (motivul introducerii)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

## VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

| | La iniţierea terapiei | Precedent | Actual |
|---|---|---|---|
| **Scor PASI** | | | |
| **Scor cDLQI** (se vor anexa formularele semnate de părinţi sau aparţinătorilor legali) | | | |
| **Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)**<br>**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 şi parafa medicului curant dermatolog

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

| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
|---|---|---|---|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemograma: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:**

**INIŢIERE |¯¯|**

**Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |
| 2 | Vizită de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni | | | | |

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIŢIERE ŞI 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 ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

**Agent biologic nou introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |
| 2 | Vizită de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

.....
.....

.....
.....

**IX. REACŢII ADVERSE** (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

**X. Complianţa la tratament:**

Bună |¯¯| Necorespunzătoare |¯¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....

.....

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Naţional de psoriazis.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, apoi la 6 luni de la iniţiere şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

**CONSIMŢĂMÂNT PACIENT**

**Copilul** .....,
**CNP** copil: |¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|
**Subsemnaţii** .....,
CNP: |¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|
CNP: |¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|¯|
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

|¯| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)
.....

Semnătura şi parafa medicului"

**38. La anexa nr. 2, protocolul 231 lendronate corespunzător poziţiei nr. 21 cod (M003M): OSTEOPOROZĂ - ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII**

**(ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol 231 lendronate corespunzător poziţiei nr. 21 cod (M003M): OSTEOPOROZĂ - ACIDUM ALENDRONICUM**; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM(Prolia)**; TERIPARATIDUM**(original şi biosimilar)**

Notă: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) şi DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate şi nu se prescriu în cadrul Programului naţional de boli endocrine - tratamentul medicamentos al pacienţilor cu osteoporoză

**I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ**

Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;
- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşterea riscului de fractură.

Incidenţa fracturilor este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de şold apar la bărbaţi, iar incidenţa fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de şold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.

Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creşterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficienţă ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de şold 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), deficienţă de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoză, cădere şi 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 şi agoniştii hormonilor care eliberează gonadotropina.

Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creştere, cu consecinţe majore asupra stării de sănătate a populaţiei vârstnice care are un important impact asupra calităţii vieţii pacienţilor pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social şi economic.

Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor diagnosticaţi cu osteoporoză

Evaluarea calităţii osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienţilor cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinanţilor acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepţia markerilor turnoverului osos şi a determinării densităţii minerale osoase, în absenţa 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 şi pentru stabilirea riscului de fractură şi monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbţiometria dual cu raze X). Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviaţii standard faţă de media adultului tânăr de acelaşi sex

**Definiţia OMS a osteoporozei**

| | |
|---|---|
| Normal | Scor T >- 1 DS |
| Osteopenie | Scor T între - 1 şi - 2,5 DS |
| Osteoporoză | Scor T ≤- 2,5 DS |
| Osteoporoza severă sau instalată | Scor T ≤- 2,5 DS cu fractură de fragilitate |

**Stratificarea pacienţilor în funcţie de riscul de fractură** - metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică:

**Risc foarte crescut** de fractură au pacienţii cu:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puţin 12 luni de la iniţierea 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, şold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menţionate nu este posibilă sau este alterată major)

- probabilitate foarte mare de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fracturã accesat pe https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

**Risc crescut** de fractură au următorii pacienţi: femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani şi 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 şi - 2,5 DS şi probabilitate mare de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

**Risc scăzut** de fractură au pacienţii femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani:

- fără fracturi
- cu scor T >- 2,5 DS şi probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

**Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:**

- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste
- Toate femeile aflate în postmenopauză:
• Cu antecedente de fracturi de fragilitate
• Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografic
• În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervenţiile farmacologice:
• Greutate corporală redusă (indice de masă corporală < 20 kg/m$^2$)
• Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
• Antecedente familiale de fractură osteoporotică
• Menopauză precoce
• Fumatul actual
• Consumul excesiv de alcool
- Osteoporoză secundară
- Bărbaţi peste 70 ani

Managementul osteoporozei include:

- Măsuri generale privind exerciţiul fizic şi prevenţia căderilor
- Nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D; în cazul afectării funcţiei renale (pacienţi peste 65 de ani, IRC moderată sau

severă) este recomandat înlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliţi activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)

- Tratament farmacologic.

## II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

### 1. CRITERII DE INCLUDERE

a) Pacienţi (femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani) diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS

b) Pacienţi cu fractură osteoporotică vertebrală sau de şold

c) Pacienţi cu scor T între - 1 şi - 2,5 DS şi fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraţ

d) Pacienţi cu scor T între - 1 şi - 2,5 DS şi probabilitate mare de fractură majoră osteoporotică (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezenţa unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut).

**Factorii de risc incluşi în calculatorul FRAX sunt următorii, cu definiţiile aferente (acestea pot fi accesate şi pe pagina FRAX** (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro)

| **Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)** | **Caracteristici** |
|---|---|
| Vârsta | > 40 ani |
| Sexul | |
| IMC (indice de masă corporală) | Calculat în baza înălţimii (cm) şi a greutăţii corporale (kg) |
| Istoric familial de fractură de şold | Fractura de şold la unul dintre părinţi |
| Fractura de fragilitate în antecedente | Inclusiv fractura vertebrală la radiografie |
| Tratament cu glucocorticoizi | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent |
| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |
| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent |
| Consumul de alcool | Mai mult sau egal 3 unităţi pe zi |
| Osteoporoza secundară | Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boală hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

FRAX® estimează o probabilitate la 10 ani de fractură de şold şi osteoporotică majorã (şold, coloană vertebrală, humerus sau antebraţ). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul şoldului şi factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau tabelele diponibile (Erată G&G: disponibile) pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf

Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul ţării noastre (anexa 1).

**Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie** pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):

- examinare clinică completă
- evaluarea factorilor de risc de fractură
- Determinarea DMO prin DXA
- Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf) interpretarea acestuia va (Erată G&G: acestuia se va) face în contextul caracteristicilor ţării noastre (vezi anexa 1)
- hemoleucogramă 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 iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:

- TSH, fT4
- Parathormon seric
- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului
- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

**2. CRITERII DE EXCLUDERE**

Pacienţii cu contraindicaţii sau intoleranţi la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici - conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**III. TRATAMENT**

Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză includ:

- **Bifosfonaţi:** alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat
- **Hormoni peptidici:** teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)
- **Estrogeni** (sub formă 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 şi suplimentar, precum şi vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

**Terapii antirezorbtive:** bifosfonaţii, denosumab(Prolia), estrogenii, STEAR, SERM

**Terapie anabolică:** teriparatidul

**Teriparatidul şi denosumabul(Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.**

**Schema de administrare** este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcţie 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, 235 lendro D** | Optimizarea statusului calciului şi vitaminei D | Optimizarea statusului calciului şi vitaminei D | Optimizarea statusului calciului şi vitaminei D |
| **Exerciţii fizice** | Exerciţii fizice adecvate | Exerciţii fizice adecvate şi prevenirea căderilor | Exerciţii fizice adecvate şi prevenirea căderilor |
| **Tratament** | Modificări ale stilului de viaţă<br>Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM | Terapie antirezorbtivă (bifosfonaţi, denosumab (Prolia)[1]) | Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia)[1], zoledronat, 235 lendronate, risedronat)/ Terapie anabolică (teriparatidul[1]) urmată de antirezorbtiv osos |

[1]) Denosumab (Prolia) şi teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

## IV. CONTRAINDICAŢII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte (Erată G&G: terapeutic în parte) din arsenalul farmacologic al osteoporozei

## V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII

**Osteonecroza de mandibulă** (ONM) definită ca prezenţa osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătăţii.

Factorii de risc includ afecţiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare şi igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienţii care sunt luaţi în considerare pentru tratament cu agenţi anti-rezorbtivi (bifosfonaţi, denosumab).

**Fractura atipică de femur** (FAF) definită ca fractură subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaţilor pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menţionat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depăşeşte cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 - 5 ani cu bifosfonaţi, pacientul este reevaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu reevaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase şi creşterea riscului de fractură, situaţie în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.

Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieţii unui pacient.

După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonaţi, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase şi a eficacităţii anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienţii trebuie trecuţi pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

## VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor intitiati (Erată G&G: iniţiaţi) pe tratament cu agenţi terapeutici antiosteoporotici în cadrul programul (Erată G&G: programului) naţional 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 funcţie de decizia medicului curant, de preferat pe acelaşi aparat
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin **DXA**, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire şi tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services - FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei şi programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare şi gestionare a femeilor şi bărbaţilor în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de

expertiză trebuie să se formeze şi în România, deoarece majoritatea pacienţilor care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare şi tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic şi integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare şi necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistenţă primară, departamentul de ortopedie şi traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog etc.

## VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condiţiile ineficienţei terapeutice definite ca:

- apariţia unei fracturi de fragilitate după cel puţin un an de tratament
- scor T mai mic comparativ cu cel iniţial, cu pierdere de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări seriate DXA ale densităţii minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ţinând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei complianţe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

## IX. MEDICI PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului pentru pacienţii înrolaţi în Programul naţional de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unităţile de specialitate prin care se derulează acest program. Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum şi combinaţii (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie şi pe sublista B din anexa la H.G. nr. 720/2008 republicată cu modificările şi completările ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe bază de recomandare medicală (în baza scrisorii medicale), situaţie în care pacientul **nu mai beneficiază de aceste medicamente în cadrul Programului naţional de boli endocrine.**

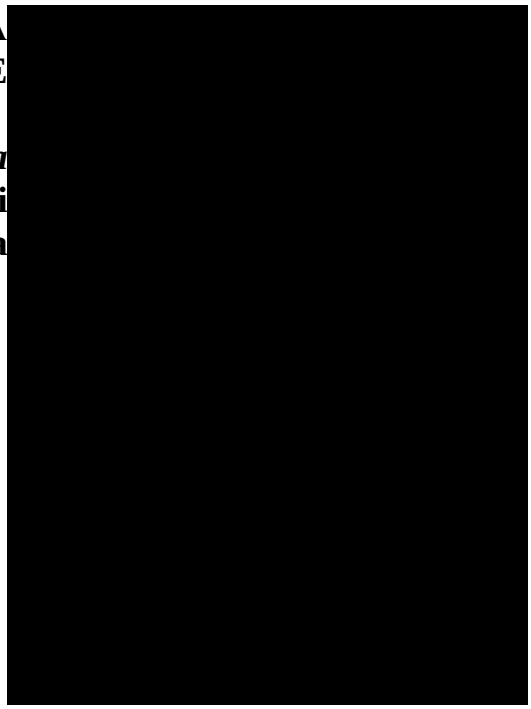
1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). **European guidance for the 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 Nr. 1**

| **Categoria de vârstă** (ani) | **PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru *fractura majoră osteoporotică* este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)** |
|---|---|
| **50 - 54** | **5,8** |
| **55 - 60** | **7,1** |
| **60 - 64** | **8,7** |
| **65 - 69** | **10** |
| **70 - 74** | **12** |
| **75 - 79** | **13** |
| **80 - 84** | **14** |
| **peste 85** | **12** |



\

**Ministerul Sănătăţii**

# ORDIN Nr. 1.351
# din 21 iulie 2021

## privind modificarea şi completarea Normelor de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru rezolvarea unor nevoi speciale, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 85/2013

**Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 718 din 21 iulie 2021**

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 6.028 din 21.07.2021 al Direcţiei politica medicamentului, a dispozitivelor şi tehnologiilor medicale din cadrul Ministerului Sănătăţii,

având în vedere prevederile art. 703 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii emite următorul ordin:**

**Art. I -** Normele de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru rezolvarea unor nevoi speciale, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 85/2013, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 93 din 14 februarie 2013, cu modificările şi completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

**1. La articolul 6, alineatul (1) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"Art. 6 - (1) Solicitantul depune la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România o documentaţie care cuprinde:

a) formularul standard de solicitare, conform anexei nr. 1;

b) justificarea medicală semnată de medicul prescriptor;

c) certificatele de bună practică de fabricaţie pentru fabricanţii implicaţi în fabricaţia medicamentului: fabricantul/fabricanţii produsului finit, fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în ambalarea primară şi secundară a produsului finit, fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în ambalarea secundară a produsului finit, fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în testarea seriei produsului finit şi fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în eliberarea seriei produsului finit;

d) specificaţiile de calitate ale medicamentului (la eliberare şi pe perioada de valabilitate), certificate de calitate/conformitate pentru o serie de medicament;

e) autorizaţia de punere pe piaţă în unul dintre statele Spaţiului Economic European sau din ţara terţă unde este autorizat;

f) cea mai recentă versiune aprobată a prospectului şi a rezumatului caracteristicilor produsului, anexe la autorizaţia de punere pe piaţă din ţara de origine, şi traducerea autorizată a acestora în limba română, precum şi propunerea de prospect şi rezumat al caracteristicilor produsului în limba română, în variantă electronică editabilă;

g) dovada că beneficiază de personal responsabil cu activitatea de farmacovigilenţă şi că dispune de mijloacele necesare pentru notificarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România cu privire la toate reacţiile adverse suspectate, semnalate în România."

**2. La articolul 7, litera a) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"a) să informeze Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, imediat, în legătură cu problemele de siguranţă sau de calitate, inclusiv cele determinate de o eventuală falsificare, despre care a fost înştiinţat;".

**3. La articolul 8, litera g) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"g) detalii despre orice eventuală raportare de falsificare a medicamentului cunoscută de furnizor."

**4. La articolul 11, alineatele (2) şi ($2^1$) se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"(2) Ca o soluţie temporară, poate fi considerat medicament pentru nevoi speciale un medicament autorizat de punere pe piaţă, dar care nu poate fi obţinut prin canalele obişnuite de distribuţie într-un timp rezonabil sau pentru care se înregistrează o notificare de discontinuitate în aprovizionarea pe piaţă; aceasta nu trebuie luată ca o justificare a unei furnizări pe termen îndelungat; autorizaţia privind furnizarea medicamentului pentru nevoi speciale rămâne valabilă până la epuizarea stocului pentru care a fost eliberată şi poate fi prelungită în condiţiile art. 14 alin. (3), inclusiv în situaţia restabilirii disponibilităţii medicamentului autorizat pe canale obişnuite de distribuţie.

($2^1$) În situaţia prevăzută la alin. (2), precum şi în cazul în care constată o discontinuitate în aprovizionarea pieţei, Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România semnalează de îndată acest lucru direcţiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii. Autorizaţia se emite cu respectarea prevederilor art. $12^1$."

**5. La articolul 11, alineatul ($2^3$) se abrogă.**

**6. La articolul $11^1$, alineatele (2) şi (3) se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"(2) Prin excepţie de la prevederile art. $12^1$ alin. (9), Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România emite autorizaţia privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale în limbile română şi engleză, în baza referatului de justificare medicală eliberat de comisiile de

specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, în termen de maximum 72 de ore de la data înregistrării solicitării distribuitorului angro.

(3) Autorizaţia privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale este valabilă până la epuizarea stocului pentru care a fost emisă, dar nu mai mult de data expirării autorizaţiei, putând fi prelungită în condiţiile art. 14 alin. (3)."

**7. După articolul 12 se introduce un nou articol, articolul $12^1$, cu următorul cuprins:**

"Art. $12^1$ - (1) În termen de 3 zile lucrătoare de la solicitarea Ministerului Sănătăţii, prin direcţia de specialitate, comisiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii sau Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, după caz, comunică necesarul pentru 12 luni de utilizare către direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii prin referat de justificare medicală.

(2) La solicitarea direcţiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, în termen de o zi lucrătoare, Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România publică pe site-ul propriu, la secţiunea dedicată, un anunţ prin care solicită distribuitorilor comunicarea către direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii a intenţiei privind obţinerea unei autorizaţii privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale pentru unul sau mai multe medicamente.

(3) Anunţul prevăzut la alin. (2) va menţiona cel puţin:

a) termenul în care se poate comunica intenţia privind obţinerea unei autorizaţii;

b) termenul-limită până la care solicitantul se angajează să pună pe piaţă medicamentul, calculat din momentul eliberării autorizaţiei privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale;

c) denumirea comună internaţională pentru fiecare medicament în parte.

(4) Distribuitorul comunică direcţiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, în termenul prevăzut la alin. (3) lit. a), informaţii referitoare la durata maximă în care medicamentul poate fi pus pe piaţă de la primirea autorizaţiei privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale.

(5) În situaţia în care, la împlinirea termenului prevăzut la alin. (3) lit. a), un singur distribuitor şi-a manifestat intenţia de a pune pe piaţă medicamentul în termenul prevăzut la alin. (3) lit. b), direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii îi transmite acestuia în termen de o zi lucrătoare necesarul comunicat conform alin. (1).

(6) În situaţia în care doi sau mai mulţi distribuitori şi-au manifestat intenţia de a pune pe piaţă medicamentul în termenul prevăzut la alin. (3) lit. b), direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii le solicită informaţii cu privire la preţul propus, stabilind un termen în acest sens.

(7) La împlinirea termenului stabilit conform alin. (6), direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii transmite în termen de o zi lucrătoare necesarul comunicat conform alin. (1) către distribuitorul care a propus cel mai mic preţ şi anunţă ceilalţi distribuitori.

(8) În situaţiile în care distribuitorul nu a depus documentaţia în termenul prevăzut la art. 14 alin. (1) sau în care, până la împlinirea termenului prevăzut la alin. (3) lit. b), distribuitorul care a primit necesarul conform alin. (7) nu a pus

efectiv pe piaţă medicamentul pentru care a primit autorizaţia, Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România notifică în termen de o zi lucrătoare direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, care comunică de îndată necesarul către distribuitorul care a propus al doilea cel mai mic preţ în termenul stabilit conform alin. (6).

(9) Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România emite autorizaţia privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale în termen de 7 zile lucrătoare de la înregistrarea documentaţiei conform art. 14.

(10) Procedura prevăzută de prezentul articol se poate relua pe baza necesarului comunicat iniţial în următoarele situaţii:

a) dacă niciun distribuitor nu şi-a manifestat intenţia de a aduce medicamentul în termenul prevăzut la alin. (3) lit. b);

b) autorizaţia privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale a încetat ca urmare a epuizării stocului, a fost suspendată sau retrasă."

**8. Articolul 14 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"Art. 14 - (1) Solicitantul depune la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, în termen de cel mult două zile lucrătoare de la primirea necesarului conform art. $12^1$, o documentaţie care cuprinde:

a) formularul standard de solicitare conform anexei nr. 2;

b) justificarea medicală şi cantitatea comunicată de către direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii;

c) autorizaţia de punere pe piaţă în unul dintre statele Spaţiului Economic European sau din ţara terţă unde este autorizat;

d) certificatele de bună practică de fabricaţie pentru fabricanţii implicaţi în fabricaţia medicamentului: fabricantul/ fabricanţii produsului finit, fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în ambalarea primară şi secundară a produsului finit, fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în ambalarea secundară a produsului finit, fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în testarea seriei produsului finit şi fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în eliberarea seriei produsului finit;

e) specificaţiile de calitate ale medicamentului (la eliberare şi pe perioada de valabilitate), certificate de calitate şi conformitate pentru o serie de medicament. În cazul produselor biologice se vor transmite rezumatul protocolului seriei din care să rezulte informaţiile specifice colectate de producător în timpul producţiei şi controlului calităţii unei serii de vaccin sau derivat din sânge, semnat de persoana responsabilă a producătorului;

f) cea mai recentă versiune aprobată a prospectului şi a rezumatului caracteristicilor produsului, anexe la autorizaţia de punere pe piaţă din ţara de origine, şi traducerea autorizată a acestora în limba română, precum şi propunerea de prospect şi rezumat al caracteristicilor produsului în limba română, în variantă electronică editabilă;

g) dovada că beneficiază de personal responsabil cu activitatea de farmacovigilenţă şi că dispune de mijloacele necesare pentru notificarea Agenţiei

Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România cu privire la toate reacţiile adverse suspectate, semnalate în România.

(2) Autorizaţia se acordă pentru cantitatea comunicată conform art. $12^1$ de direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, fără a depăşi necesarul pentru 12 luni de utilizare.

(3) În situaţia în care cantitatea prevăzută la alin. (2) nu este epuizată până la expirarea termenului de valabilitate a autorizaţiei, deţinătorul poate solicita Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România prelungirea valabilităţii autorizaţiei până la epuizarea cantităţii pentru care a fost emisă, dar nu mai mult de 12 luni de la data expirării valabilităţii acesteia. Solicitarea se înregistrează la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România cu cel puţin 30 de zile lucrătoare înainte de expirarea valabilităţii autorizaţiei.

(4) Autorizaţia se poate suspenda în cazul în care se constată că nu mai sunt respectate condiţiile în care aceasta a fost acordată. Suspendarea se menţine până la remedierea deficienţelor constatate, fără prelungirea termenului autorizaţiei.

(5) Autorizaţia se retrage în următoarele situaţii:

a) deficienţele constatate conform alin. (4) nu pot fi remediate;

b) se constată nerespectarea oricăreia dintre obligaţiile distribuitorului prevăzute de art. 15;

c) distribuitorul nu pune pe piaţă medicamentul în interiorul duratei maxime comunicate conform art. $12^1$ alin. (4).

(6) După obţinerea autorizaţiei privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale, conform art. 703 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, distribuitorul angro depune la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România solicitarea privind exceptarea de la prevederile legale în vigoare privind ambalarea/etichetarea medicamentelor autorizate de punere pe piaţă, altele decât cele prevăzute în Normele privind procedura de acordare a exceptării de la obligaţia prezenţei anumitor informaţii pe etichetă şi în prospect şi de la obligaţia ca prospectul să fie în limba română, în cazul medicamentelor de uz uman care nu sunt destinate eliberării directe către pacient, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 872/2006.

(7) Medicamentele autorizate într-o ţară terţă vor fi testate de solicitant într-un laborator autorizat din Uniunea Europeană. Dovada testării va fi inclusă în documentaţia de susţinere a solicitării privind exceptarea de la prevederile legale în vigoare privind ambalarea/etichetarea medicamentelor autorizate de punere pe piaţă.

(8) Medicamentele imunologice, precum şi medicamentele derivate din sânge pentru care se prezintă certificate conform Procedurii administrative a Uniunii Europene privind eliberarea oficială a seriilor de produse biologice (OCABR) se exceptează de la testarea prevăzută la alin. (7)."

**9. La articolul 15, literele a) şi d) se modifică şi vor avea următorul cuprins:**

"a) să informeze Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, imediat, în legătură cu problemele de siguranţă sau de

calitate, inclusiv cele determinate de o eventuală falsificare, despre care a fost înştiinţat;

.....

d) să notifice Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România despre cantitatea efectivă importată/comercializată din medicamentul pentru nevoi speciale respectiv la fiecare intrare/ieşire, stocul de medicament şi despre orice alte probleme apărute în furnizarea acestuia, până pe data de 15 a fiecărei luni, precum şi oricând în termen de o zi lucrătoare de la solicitarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, pe toată perioada de valabilitate a autorizaţiei;".

**10. La articolul 15, după litera e) se introduce o nouă literă, litera f), cu următorul cuprins:**

"f) să asigure stocuri adecvate şi continue pe toată durata de valabilitate a autorizaţiei privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale, astfel încât să nu existe discontinuităţi în aprovizionarea pieţei, respectiv să asigure cel puţin cantitatea medie lunară de medicament pentru care i s-a eliberat autorizaţie."

**11. După articolul 15 se introduce un nou articol, articolul $15^1$, cu următorul cuprins:**

"Art. $15^1$ - Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România comunică direcţiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii un raport cuprinzând situaţia tuturor autorizaţiilor privind medicamentele pentru nevoi speciale în vigoare, precum şi informaţiile prevăzute la art. 15 lit. d), lunar sau ori de câte ori constată întreruperi în aprovizionarea pieţei cu un medicament."

**12. La articolul 16, litera d) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"d) seria medicamentului;".

**13. Anexa nr. 1 se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 1 care face parte integrantă din prezentul ordin.**

**14. Anexa nr. 2 se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 2 care face parte integrantă din prezentul ordin.**

**15. Anexa nr. 3 se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 3 care face parte integrantă din prezentul ordin.**

**16. Anexa nr. 4 se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 4 care face parte integrantă din prezentul ordin.**

**Art. II -** Prevederile art. 14 alin. (3), (4) şi alin. (5) lit. a) şi b) şi ale art. 15 din Normele de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru rezolvarea unor nevoi speciale, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 85/2013, cu modificările şi completările ulterioare, se aplică inclusiv autorizaţiilor privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale emise înainte de intrarea în vigoare a prezentului ordin.

**Art. III -** Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătăţii,
**Ioana Mihăilă**

**Anexa Nr. 1**
***(Anexa nr. 1 la norme)***

**FORMULAR**
**de solicitare a autorizaţiei pentru furnizare de medicamente pentru nevoi speciale, conform art. 703 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii**

AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA

1. Informaţii despre medicul prescriptor
Numele şi prenumele:
Numărul documentului de liberă practică:
Codul parafei:
Unitatea medicală:
Adresa:
Telefon:
Fax:
Mobil:
E-mail:

Declar pe propria răspundere că îmi asum responsabilitatea pentru utilizarea medicamentului ....., conform justificării medicale anexate, cunoscând faptul că nu este autorizat pentru punere pe piaţă în România, conform legii.

***Medic prescriptor,***
.....
(semnătura şi parafa)

Data .....

2. Informaţii despre pacient
Numele şi prenumele:
Act de identitate:
CNP:
Adresa:
Telefon:
Fax:
Mobil:
E-mail:
Data naşterii:
Diagnosticul:

Declar pe propria răspundere că am luat cunoştinţă că medicamentul ..... nu deţine autorizaţie de punere pe piaţă în România, conform legii, şi sunt de acord cu efectuarea tratamentului.

Am fost informat cu privire la reacţiile adverse posibile şi cu privire la modalitatea de raportare a acestora şi mă angajez să suport contravaloarea medicamentului.

***Pacient,***

.....

(semnătura)

Data .....

3. Informaţii despre medicamentul pentru nevoi speciale

Denumirea comercială:

Substanţa activă (DCI):

Concentraţie:

Forma farmaceutică:

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în ţara de origine:

Ţara de origine:

Fabricantul responsabil cu eliberarea seriei în ţara de origine:

Cantitatea solicitată*):

Indicaţii privind administrarea (posologia):

Reacţii adverse şi precauţii privind administrarea:

4. Informaţii despre solicitant

Denumirea distribuitorului angro:

Adresa:

Numărul autorizaţiei de distribuţie angro:

Persoana calificată (date de contact):

Telefon:

Fax:

E-mail:

Solicităm eliberarea unei autorizaţii pentru furnizarea medicamentului de mai sus în cantitatea solicitată.

Declarăm că ne angajăm să respectăm prevederile legale privind furnizarea de medicamente fără autorizaţie de punere pe piaţă în România, pentru nevoi speciale, conform art. 703 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

_____

*) Se prescrie cantitatea pentru cel mult 12 luni.

***Solicitant,***

.....

(semnătura şi ştampila)

Data: .....

NOTĂ:

Acest formular de solicitare este valabil numai însoţit de toate documentele menţionate la art. 6 alin. (1) din Normele de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru rezolvarea unor nevoi speciale, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 85/2013, cu modificările şi completările ulterioare.

**Anexa Nr. 2**
***(Anexa nr. 2 la norme)***

**FORMULAR**
**de solicitare a autorizaţiei pentru furnizare de medicamente pentru nevoi speciale, conform art. 703 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii**

AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA

1. Informaţii despre medicamentul pentru nevoi speciale:

Denumirea comercială:

Substanţa activă (DCI):

Concentraţie:

Forma farmaceutică:

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în ţara de origine:

Ţara de origine:

Fabricantul responsabil cu eliberarea seriei în ţara de origine:

Cantitatea solicitată*):

Indicaţii privind administrarea:

Reacţii adverse şi precauţii privind administrarea:

2. Informaţii despre solicitant:

Denumirea distribuitorului angro:

Adresa:

Numărul autorizaţiei de distribuţie angro:

Persoana calificată (date de contact):

Telefon:

Fax:

E-mail:

Solicităm eliberarea unei autorizaţii pentru furnizarea medicamentului de mai sus în cantitatea precizată.

Declarăm că ne angajăm să respectăm prevederile legale privind furnizarea de medicamente fără autorizaţie de punere pe piaţă în România, pentru nevoi speciale, conform art. 703 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

_____

*) Se precizează cantitatea pentru cel mult 12 luni.

***Solicitant,***

.....

(semnătura şi ştampila)

Data: .....

NOTĂ:

Acest formular de solicitare este valabil numai însoţit de toate documentele menţionate la art. 14 alin. (1) din Normele de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru rezolvarea unor nevoi speciale, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 85/2013, cu modificările şi completările ulterioare.

**Anexa Nr. 3**
***(Anexa nr. 3 la norme)***

**AUTORIZAŢIE**
**privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale conform art. 703 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii**

AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Nr. ..... din .....

Având în vedere Solicitarea cu nr. ..... din ....., depusă la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, distribuitorul ..... este autorizat pentru furnizarea medicamentului ....., conţinând .....,
(denumirea comercială, forma farmaceutică şi concentraţia)
(denumirea comună internaţională)
deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în ţara de origine ..... şi ţara de origine ....., în cantitate de ....., pentru a răspunde prescrierii efectuate de dr. ..... pentru pacientul .....
Această autorizaţie are o valabilitate de 12 luni.

***Preşedinte,***
.....
(numele şi prenumele în clar,
semnătura şi ştampila instituţiei)

**Anexa Nr. 4**
***(Anexa nr. 4 la norme)***

**AUTORIZAŢIE**
**privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale conform art. 703 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii**

AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Nr. ..... din .....

Având în vedere Solicitarea cu nr. ..... din ....., depusă la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, distribuitorul ..... este autorizat pentru furnizarea medicamentului ....., conţinând .....,
(denumirea comercială, forma farmaceutică şi concentraţia)
(denumirea comună internaţională)
deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în ţara de origine ..... şi ţara de origine ....., în cantitate
de ....., pentru a răspunde solicitării Comisiei ...../
(denumirea comisiei/direcţiei de specialitate)
Direcţiei ..... din cadrul Ministerului Sănătăţii.
Această autorizaţie are o valabilitate de 12 luni.

***Preşedinte,***
.....
(numele şi prenumele în clar,
semnătura şi ştampila instituţiei)

_____

Procesat de CL

**Ministerul Sănătăţii**

# ORDIN Nr. 1.474
# din 5 august 2021

## privind constituirea şi funcţionarea grupurilor tehnice de experţi responsabili cu elaborarea punctelor de vedere tehnice asupra documentelor aflate în dezbatere la nivel european şi asigurarea reprezentării la reuniunile structurilor de lucru ale instituţiilor Uniunii Europene

**Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 779 din 12 august 2021**

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 6.726 din 4.08.2021 al Direcţiei relaţii cu presa, afaceri europene şi relaţii internaţionale din cadrul Ministerului Sănătăţii,

având în vedere dispoziţiile art. 11 din Hotărârea Guvernului nr. 34/2017 privind organizarea şi funcţionarea Sistemului naţional de gestionare a afacerilor europene în vederea participării României la procesul decizional al instituţiilor Uniunii Europene,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii emite următorul ordin:**

**Art. 1 -** (1) În sensul prezentului ordin, termenii de mai jos au următorul înţeles:

a) ***DRPAERI*** - Direcţia relaţii cu presa, afaceri europene şi relaţii internaţionale;

b) ***MAE*** - Ministerul Afacerilor Externe;

c) ***RP RO*** - Reprezentanţa permanentă a României pe lângă Uniunea Europeană la Bruxelles;

d) ***SM*** - state membre;

e) ***mandat*** - poziţie de negociere a României pentru temele aflate pe agenda Consiliului Uniunii Europene, a Comisiei Europene şi a altor structuri ale Uniunii Europene, inclusiv pentru proiectele de acte juridice ale Uniunii Europene cu caracter obligatoriu, precum şi pentru propunerile de acte de punere în aplicare a unor acte juridice ale Uniunii Europene cu caracter obligatoriu în domeniile de competenţă ale Ministerului Sănătăţii. Mandatul poate conţine, după caz, şi eventuale limite/marje/alternative care pot fi exprimate în procesul de negociere la reuniuni;

f) ***mandat general*** - poziţia de negociere a României pentru temele aflate pe agenda Consiliului Uniunii Europene, inclusiv pentru proiectele de acte juridice ale Uniunii Europene cu caracter obligatoriu, precum şi pentru propunerile de acte de

punere în aplicare a unor acte juridice ale Uniunii Europene cu caracter obligatoriu, în cazul în care implicaţiile economice, sociale sau de mediu ale acestora au o importanţă majoră sau privesc mai multe domenii sectoriale.

Poziţia Ministerului Sănătăţii pe o chestiune care necesită elaborarea unui mandat general se aprobă de ministru şi urmează procedura de adoptare conform Hotărârii Guvernului nr. 34/2017 privind organizarea şi funcţionarea Sistemului naţional de gestionare a afacerilor europene în vederea participării României la procesul decizional al instituţiilor Uniunii Europene;

g) ***raport de deplasare*** - document elaborat în urma unei deplasări în interes de serviciu în vederea informării privind activităţile desfăşurate pe parcursul deplasării. Modelul raportului de deplasare este prevăzut în anexa nr. 4;

h) ***dosar tematic*** - dosar pe un domeniu specific care cuprinde: mandatele României susţinute în cadrul grupurilor de lucru/reuniunilor la nivel european, documentele europene care au stat la baza elaborării mandatului, materialele de lucru utilizate în cadrul reuniunilor şi copii ale rapoartelor de deplasare, precum şi eventualele poziţii ale altor SM transmise, în vederea continuării dezbaterilor;

i) ***propunere de nominalizare*** - referatul întocmit de către structura de specialitate/autoritatea competentă/instituţia competentă, adresat DRPAERI, prin care se propune participarea unuia sau mai multor experţi la un grup de lucru/o reuniune la nivel european sau rezoluţia directorului structurii de specialitate aplicată în scris pe agenda originală a reuniunii;

j) ***coordonatorul de dosar tematic*** - persoana desemnată care gestionează, monitorizează şi transmite mandatul.

(2) Mandatul se completează conform anexei nr. 5 şi trebuie să conţină următoarele elemente:

a) descrierea pe scurt a temei aflate pe agenda Consiliului Uniunii Europene, a Comisiei Europene şi a altor structuri ale Uniunii Europene, a comitetelor constituite potrivit prevederilor Regulamentului (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European şi al Consiliului din 16 februarie 2011 de stabilire a normelor şi principiilor generale privind mecanismele de control de către statele membre al exercitării competenţelor de executare de către Comisie;

b) prezentarea pe scurt a actelor juridice ale Uniunii Europene aflate în vigoare la nivel european şi a altor angajamente internaţionale asumate anterior de partea română în domeniul respectiv;

c) impactul economic, social sau de mediu asupra României în cazul temelor aflate pe agendă;

d) obiectivele României în raport cu tema aflată pe agenda Consiliului Uniunii Europene, a Comisiei Europene şi ale Parlamentului European sau a comitetelor constituite potrivit prevederilor Regulamentului (UE) nr. 182/2011;

e) limitele ce pot fi acceptate de România în procesul de negociere;

f) eventuale poziţii de negociere ale altor state membre ale Uniunii Europene, ale Comisiei Europene şi ale Parlamentului European sau ale comisiilor acestuia;

g) lista actelor normative din legislaţia română care reglementează materia la care face referire propunerea de act al Uniunii Europene, precum şi o analiză a

modificărilor pe care le-ar determina adoptarea respectivului proiect de act al Uniunii Europene.

**Art. 2 -** (1) Se aprobă grupurile tehnice de lucru, formate din experţi responsabili cu elaborarea punctelor de vedere tehnice asupra documentelor aflate în dezbatere la nivel european şi asigurarea reprezentării la întâlnirile/reuniunile de lucru ale instituţiilor Uniunii Europene, care îşi desfăşoară activitatea pe domenii specifice, conform anexei nr. 1, anexei nr. 2 şi anexei nr. 3 la prezentul ordin.

(2) Pentru fiecare domeniu de lucru se desemnează un grup tehnic de lucru format din experţi care au atribuţii în elaborarea poziţiei României faţă de subiectele în discuţie.

(3) Unul sau mai mulţi experţi, desemnaţi prin prezentul ordin, care fac parte din grupul tehnic de lucru pentru domeniul/domeniile de lucru, vor asigura participarea la grupurile de lucru ale Consiliului Uniunii Europene, precum şi în cadrul grupurilor tehnice de lucru formate din experţi ai Comisiei Europene.

(4) În condiţii temeinic justificate, propunerea de nominalizare pentru participarea la grupurile tehnice de lucru de la Consiliul Uniunii Europene, precum şi în cadrul grupurilor tehnice de lucru formate din experţi ai Comisiei Europene poate cuprinde şi alţi experţi decât cei menţionaţi în anexele la prezentul ordin. Aceşti experţi pot fi atât din cadrul Ministerului Sănătăţii sau al structurilor/instituţiilor aflate în subordinea/coordonarea Ministerului Sănătăţii, cât şi din alte instituţii care deţin competenţe în domeniile respective. În acest caz, propunerea de nominalizare trebuie să includă motivarea deciziei de către structura/instituţia care face propunerea, să fie avizată de DRPAERI şi aprobată de secretarul general/secretarul de stat coordonator al domeniului respectiv.

(5) Structurile/Instituţiile care fac nominalizări pentru modificarea sau completarea grupurilor tehnice de lucru formate din experţi trebuie să solicite DRPAERI modificarea sau completarea grupului tehnic de lucru ori de câte ori au survenit modificări în componenţa acestuia.

**Art. 3 -** (1) Aprobarea participării fizice la întâlnirile/grupurile de lucru europene se face prin ordin al ministrului sănătăţii. Pentru fiecare participare la reuniuni, expertul va solicita de la Ministerul Sănătăţii ordinul de deplasare.

(2) În cazul participării online la întâlnirile/grupurile de lucru europene, desemnarea experţilor se face de către coordonatorii direcţiilor de specialitate şi/sau coordonatorii grupurilor tehnice de lucru formate din experţi, în funcţie de domeniu.

**Art. 4 -** Persoanele responsabile pentru monitorizarea grupului tehnic de lucru format din experţi, constituit prin prezentul ordin, sunt următoarele:

a) secretarul general sau secretarul de stat responsabil cu domeniul afacerilor europene şi relaţiilor internaţionale, conform competenţelor stabilite prin Regulamentul privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii;

b) directorul DRPAERI;

c) personalul de specialitate din cadrul Compartimentului afaceri europene al DRPAERI, conform atribuţiilor specifice.

**Art. 5 -** Experţii prevăzuţi la art. 2 au următoarele atribuţii:

a) pe domeniul lor de expertiză, elaborează mandatul referitor la documentele aflate în dezbatere la nivelul instituţiilor europene. Expertul (grupul tehnic de lucru format din experţi) este responsabil de corectitudinea, calitatea şi validitatea poziţiei exprimate în mandat, poziţie aprobată de conducerea direcţiei de specialitate sau de conducătorul ierarhic superior, după caz; mandatele pentru negocierea la nivelul Comitetului reprezentanţilor permanenţi ai guvernelor statelor membre pe lângă Uniunea Europeană sunt avizate de secretarul general/secretarul de stat coordonator al DRPAERI;

b) elaborează raportul de deplasare prevăzut în anexa nr. 4, în termen de două zile lucrătoare de la întoarcerea în ţară, în cazul în care au reprezentat România la reuniunile structurilor de lucru ale instituţiilor europene sau la alte tipuri de reuniuni; în cazul întâlnirilor susţinute online, elaborează raportul prevăzut în anexa nr. 4, în termen de două zile lucrătoare de la finalizarea şedinţei;

c) participă în cadrul grupurilor de lucru şi al reuniunilor de la nivel european în domeniul lor de expertiză;

d) monitorizează evoluţiile legislative la nivel european în domeniul lor de expertiză şi poziţiile celorlalte state membre faţă de temele dezbătute în domeniu;

e) întocmesc dosarul tematic şi îl actualizează ori de câte ori este cazul;

f) informează direcţia de specialitate şi DRPAERI din cadrul Ministerului Sănătăţii privind orice eveniment în legătură cu activităţile desfăşurate la nivel european în domeniul lor de expertiză;

g) comunică celorlalţi experţi în domeniu materialele, rapoartele şi informaţiile obţinute în urma participării la grupuri de lucru sau reuniuni la nivel european, în vederea asigurării unei reprezentativităţi instituţionale şi a unei viziuni tehnice coerente în domeniu;

h) solicită/primesc consiliere de la comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, precum şi de la personalul de specialitate din cadrul DRPAERI;

i) răspund de poziţia adoptată referitor la problematica solicitată;

j) au obligaţia de a efectua, acolo unde este cazul, demersurile legale necesare în vederea rambursării de către instituţiile europene la ale căror grupuri de lucru au participat a sumelor reprezentând contravaloarea cheltuielilor de transport;

k) au obligaţia de a transmite adresa de e-mail oficială la DRPAERI şi de a-şi verifica zilnic corespondenţa electronică;

l) au obligaţia de a face demersurile necesare pentru a pune în aplicare deciziile adoptate în cadrul grupurilor tehnice de lucru la care au participat;

m) au obligaţia de a transmite, la solicitarea DRPAERI, note de informare cu privire la stadiul negocierilor pe dosarul de expertiză;

n) participă la grupurile tehnice de lucru în care se dezbat acte normative europene; participă şi la lucrările grupului de lucru pentru transpunerea directivelor europene sau pentru crearea cadrului legislativ de aplicare a regulamentelor europene;

o) coordonatorul grupului tehnic de lucru format din experţi informează, semestrial, DRPAERI asupra stadiului documentelor aflate în dezbatere la nivel european.

**Art. 6 -** În cazul deplasării în vederea participării la un grup tehnic de lucru sau la o reuniune la nivel european, procedura de lucru este următoarea:

a) direcţia de specialitate sau instituţia competentă va nominaliza, prin referat, participarea persoanelor la grupurile tehnice de lucru, după o prealabilă discuţie cu expertul propus pentru participare, pe care îl va transmite la DRPAERI, care va demara formalităţile de deplasare (referat de aprobare, ordin de deplasare);

b) atunci când nu există o nominalizare din partea direcţiei de specialitate transmisă la DRPAERI, în termen de 24 de ore de la primirea convocării la grupul tehnic de lucru, DRPAERI poate să desemneze 1 - 2 experţi cu atribuţii în domeniul de specialitate prevăzut în prezentul ordin pentru participarea la grupurile tehnice de lucru;

c) mandatul elaborat de către expert/experţi va fi înaintat direcţiei de specialitate sau conducătorului ierarhic superior, după caz, spre aprobare, după cum urmează:

1. în cazul aprobării mandatului, expertul/experţii înaintează mandatul, cu cel puţin 48 de ore înaintea reuniunii (pe suport hârtie şi în format electronic), către DRPAERI în vederea avizării, împreună cu documentele pe baza cărora a fost elaborat în format electronic;

2. DRPAERI transmite mandatul spre avizare către MAE;

3. în cazul neaprobării sau al unui aviz negativ, expertul/experţii va/vor reface mandatul conform observaţiilor. Mandatul elaborat de către expert/experţi este transmis către DRPAERI atât pe suport hârtie, cât şi în format electronic;

d) expertul susţine poziţia României în cadrul reuniunilor la care participă în baza mandatului aprobat;

e) în cazul în care în timpul dezbaterilor apar amendamente de ultim moment, acestea având drept consecinţă depăşirea limitelor de acţiune ale mandatului elaborat, expertul sau reprezentantul Ministerului Sănătăţii prezent la reuniune va acţiona, după caz, astfel:

1. dacă amendamentele propuse nu aduc atingere limitelor mandatului aprobat, atunci expertul susţine poziţia din mandat şi se abţine privind noile amendamente, urmând ca în termen de 48 de ore de la încheierea reuniunii, în urma consultărilor instituţiilor responsabile, să transmită poziţia pe amendamentele respective, în scris;

2. dacă amendamentele propuse vin în contradicţie, în totalitate sau în parte, cu conţinutul mandatului ori aduc modificări substanţiale, expertul se va abţine, urmând ca în termenul şi în condiţiile prevăzute la pct. 1 să elaboreze o nouă poziţie. Această nouă poziţie va fi exprimată printr-un nou mandat care urmează aceeaşi procedură de avizare şi aprobare;

f) la întoarcerea în ţară, expertul redactează şi transmite către direcţia de specialitate şi DRPAERI, în termen de maximum două zile lucrătoare, raportul de deplasare, atât pe suport hârtie, cât şi în format electronic. Totodată, transmite raportul de deplasare, spre informare, în format electronic, şi celorlalţi membri ai grupului tehnic de lucru din domeniul respectiv. În raportul de deplasare expertul prezintă demersurile efectuate în vederea clarificării şi transmiterii poziţiei României pentru situaţiile de abţinere descrise la lit. e); în cazul participării online, expertul redactează şi transmite către direcţia de specialitate şi DRPAERI, în

termen de maximum două zile lucrătoare, un raport, atât pe suport hârtie, cât şi în format electronic;

g) concluziile şi propunerile experţilor menţionate în raportul de deplasare vor fi analizate de către direcţia de specialitate şi, după caz, vor fi aduse la cunoştinţa ministrului sănătăţii, urmând a fi corelate în continuare cu politica în domeniu a Ministerului Sănătăţii;

h) după elaborarea raportului de deplasare, expertul va transmite direcţiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii şi coordonatorului de domeniu, în format electronic, copii de pe documentele anexate raportului de deplasare în vederea completării dosarului tematic. Totodată, fiecare expert îşi întocmeşte, în vederea unei evidenţe coerente domeniului pe care îl gestionează, propriul său dosar tematic, pe care îl va actualiza ori de câte ori este necesar;

i) în cazul în care, din motive obiective, expertul/experţii nu poate/nu pot participa la un grup tehnic de lucru sau problematica discutată este complexă, cuprinzând mai multe domenii, DRPAERI propune participarea unui reprezentant din cadrul DRPAERI, care va susţine mandatul elaborat de către experţii din domeniu. Totodată, personalul de specialitate din cadrul DRPAERI poate însoţi experţii la reuniunile grupurilor tehnice de lucru în vederea colaborării şi asigurării ducerii la îndeplinire a angajamentelor asumate de către aceştia. Reprezentarea Ministerului Sănătăţii la reuniunile la nivel înalt (high level group) sau la conferinţe europene care impun participarea la nivel înalt se va face pe baza nominalizării ministrului sănătăţii sau a secretarului de stat coordonator al domeniului respectiv.

**Art. 7 -** DRPAERI are următoarele obligaţii:

a) coordonează grupul tehnic de lucru format din experţi, stabilit prin prezentul ordin, şi asigură respectarea prevederilor acestuia;

b) monitorizează procesul de elaborare a poziţiei României în diversele grupuri de lucru la nivel european;

c) consiliază direcţiile de specialitate din Ministerul Sănătăţii în procesul elaborării mandatelor, rapoartelor pentru negocierea unor domenii/aspecte, conform cerinţelor europene;

d) monitorizează reprezentarea României la reuniunile organizate de către instituţiile europene şi sprijină direcţiile de specialitate pentru ducerea la îndeplinire a angajamentelor asumate de către Ministerul Sănătăţii, ca stat membru al Uniunii Europene;

e) transmite experţilor grupului tehnic de lucru, în format electronic sau, după caz, pe suport hârtie, documentele necesare elaborării mandatelor, în cazul în care acestea nu sunt transmise direct de instituţiile europene sau de RP RO;

f) transmite experţilor invitaţia de participare pentru întocmirea referatului de nominalizare;

g) avizează mandatele experţilor ulterior avizării de către conducerea direcţiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii;

h) transmite mandatele spre avizare către Direcţia afaceri europene - MAE;

i) actualizează permanent baza de date privind participarea experţilor Ministerului Sănătăţii la întâlnirile de lucru europene, cu respectarea

Regulamentului (UE) 2016/679 al Parlamentului European şi al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecţia persoanelor fizice în ceea ce priveşte prelucrarea datelor cu caracter personal şi privind libera circulaţie a acestor date şi de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecţia datelor);

j) întocmeşte dosarul de deplasare pentru întâlnirile de nivel înalt (cu participarea ministrului sănătăţii sau a delegatului);

k) întocmeşte documentaţia de deplasare (ordin al ministrului sănătăţii, referat de aprobare) în baza referatului de nominalizare al direcţiei de specialitate/instituţiei responsabile;

l) DRPAERI poate, în anumite cazuri, să desemneze 1 - 2 experţi cu atribuţii în domeniul de specialitate, astfel cum sunt prevăzute la art. 5, pentru participarea la grupurile tehnice de lucru în cazul absenţei unei nominalizări din partea direcţiei de specialitate transmise la DRPAERI în termen de 24 de ore de la primirea convocării la grupul tehnic de lucru sau pe motive de incompatibilitate ale expertului.

**Art. 8 -** Persoanele nominalizate la art. 2 şi structurile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România, Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, Institutului Naţional de Sănătate Publică şi celelalte instituţii vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

**Art. 9 -** Neîndeplinirea atribuţiilor prevăzute la art. 5 şi 6 constituie o încălcare a îndatoririlor de serviciu şi atrage răspunderea expertului şi a tuturor persoanelor responsabile, în conformitate cu dispoziţiile legale în vigoare, precum şi nedesemnarea acestuia pentru participarea la alte grupuri de lucru.

**Art. 10 -** Anexele nr. 1 - 5 fac parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. 11 -** Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătăţii,
**Monica-Emanuela Althamer**,
secretar de stat

**Anexa Nr. 1**

## Grupuri tehnice de lucru în domeniul asistenţei medicale

**1. Epidemiologia şi supravegherea bolilor transmisibile:**

1.1. Coordonator: Adriana Pistol - Institutul Naţional de Sănătate Publică

1.2. Grup tehnic:

a) Anca Sârbu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii

c) Carmen Sima - Direcţia de Sănătate Publică Maramureş

d) Camelia Truică - Direcţia de Sănătate Publică Călăraşi

**2. Supravegherea şi controlul gripei epidemice şi pandemice:**

2.1. Coordonator: Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii

2.2. Grup tehnic:

a) Adriana Pistol - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Cătălin Ţucureanu - Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară "Cantacuzino"

c) Odette Popovici - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**3. Vaccinare:**

3.1. Coordonator: Cătălin Ţucureanu - Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară "Cantacuzino"

3.1.1. Supleant: Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii

3.2. Grup tehnic:

a) Aurora Stănescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Daniela Vâlceanu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Adriana Pistol - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Gindrovel Dumitra - Societatea Naţională de Medicina Familiei - Grup vaccinologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova

**4. Combaterea cancerului:**

4.1. Coordonator: Florian Nicula - Institutul Oncologic "Prof. Dr. I. Chiricuţă" Cluj-Napoca

4.2. Grup tehnic:

a) Carmen Ungurean - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Bogdan Gafton - Institutul Regional de Oncologie Iaşi

c) Cristina Isar - Centrul Naţional pentru Medicina Familiei

d) Carmen Domnariu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**5. Supravegherea şi controlul tuberculozei:**

5.1. Coordonator: Gilda Popescu - Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"

5.2. Grup tehnic:

a) Magdalena Aurelia Ciobanu - Ministerul Sănătăţii

b) Roxana Mihaela Coriu - Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta"

c) Odette Popovici - Institutul Naţional de Sănătate Publică, Centrul Naţional de Supraveghere şi Control al Bolilor Transmisibile

d) Florentina Furtunescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**6. Infecţiile asociate asistenţei medicale, rezistenţa microbiană şi consumul de antibiotice:**

6.1. Coordonator: Roxana Şerban - Institutul Naţional de Sănătate Publică

6.2. Grup tehnic:

a) Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii

b) Gabriel Popescu - Institutul Naţional de Boli Infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş" Bucureşti

c) Maria Nica - Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale "Dr. Victor Babeş" Bucureşti

d) Andrei Tudor Rogoz - Ministerul Sănătăţii

e) Graţiela Bobe - Ministerul Sănătăţii

**7. Promovarea sănătăţii şi educaţia pentru sănătate:**

7.1. Coordonator: Alexandra Cucu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

7.2. Grup tehnic:

a) Carmen Domnariu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Claudia Dima - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Petru Sandu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**8. Controlul tutunului:**

8.1. Coordonator: Magdalena Aurelia Ciobanu - Ministerul Sănătăţii

8.2. Grup tehnic:

a) Anda Curta - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Cristian Bălan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Oana Blaga - Universitatea "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca

d) Cristian Meghea - Universitatea "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca

e) Anca Şandru - Ministerul Sănătăţii

**9. Ingrediente tutun:**

9.1. Coordonator: Gabriela Cilincă - Institutul Naţional de Sănătate Publică

9.1.1. Supleant: Doina Todea - Universitatea de Medicină şi Farmacie Cluj-Napoca

9.2. Grup tehnic:

a) Irina Tănase - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Cristiana Cîrlan - Ministerul Sănătăţii

c) Anca Şandru - Ministerul Sănătăţii

**10. Controlul consumului de alcool:**

10.1. Coordonator: Claudia Dima - Institutul Naţional de Sănătate Publică

10.2. Grup tehnic:

a) Adriana Galan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Ciprian Ursu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Sandra Dura - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**11. Prevenirea dependenţei de droguri:**

11.1. Coordonator: Teodora Ciolompea - Centrul de evaluare şi tratament al toxicodependenţelor pentru tineri "Sfântul Stelian"

11.2. Grup tehnic:

a) Dan Roşca - Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Alexandru Obregia" Bucureşti

b) Laura Iuliana Bălăşan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**12. Medicina muncii:**

12.1. Coordonator: Marina Ruxandra Oţelea - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti

12.2. Grup tehnic:

a) Liliana Râpaş - Direcţia de Sănătate Publică Bucureşti

b) Felicia Steliana Popescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Lavinia Călugăreanu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Anca Şandru - Ministerul Sănătăţii

**13. Radiaţii ionizante:**

13.1. Coordonator: Alina Dumitrescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

13.2. Grup tehnic:

a) Olga Girjoaba - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Loredana Bogdan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Irina Anca Popescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Iulia Creţu - Ministerul Sănătăţii

**14. Etichetare nutriţională, menţiuni nutriţionale şi de sănătate:**

14.1. Coordonator: Nicoleta Florescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

14.1.1. Supleant: Mirela Nedelescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

14.2. Grup tehnic:

a) Gabriela Gârban - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Mariana Vlad - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Alina Dragomirişteanu - Ministerul Sănătăţii

**15. Alimente cu destinaţie nutriţională specială:**

15.1. Coordonator: Mariana Vlad - Institutul Naţional de Sănătate Publică

15.1.1. Supleant: Daniela Nuţă - Institutul Naţional de Sănătate Publică

15.2. Grup tehnic:

a) Cristina Viman - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Mirela Nedelescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Antonela Preoteasa - Ministerul Sănătăţii

**16. Aditivi, enzime, arome:**

16.1. Coordonator: Corina Zugravu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

16.1.1. Supleant: Aura Copciag - Direcţia de Sănătate Publică Argeş

16.2. Grup tehnic:

a) Horaţiu Zapîrţan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Mirela Nedelescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Anamaria Farr - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**17. Organisme modificate genetic:**

17.1. Anca Roncea - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**18. Materiale în contact cu alimentul:**

18.1. Coordonator: Gabriela Cilincă - Institutul Naţional de Sănătate Publică

18.1.1. Supleant: Oana Copoiu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

18.2. Grup tehnic:

a) Aura Copciag - Direcţia de Sănătate Publică Argeş
b) Calina Creta - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Elena Luca - Direcţia de Sănătate Publică Ialomiţa

**19. Apă minerală:**

19.1. Coordonator: Klara Jeszenszky - Institutul Naţional de Sănătate Publică
19.1.1. Supleant: Csiszer Attila - Institutul Naţional de Sănătate Publică
19.2. Grup tehnic:
a) Flavia Edda Prodan - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Carmen Tulbure - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**20. Alimente noi:**

20.1. Coordonator: Daniela Nuţă - Institutul Naţional de Sănătate Publică
20.1.1. Supleant: Nicoleta Florescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
20.2. Grup tehnic:
a) Horaţiu Zapîrţan - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Cristina Câmpeanu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Alina Dragomirişteanu - Ministerul Sănătăţii

**21. Suplimente alimentare şi alimente la care s-au adăugat vitamine, minerale şi alte substanţe:**

21.1. Coordonator: Gabriela Gârban - Institutul Naţional de Sănătate Publică
21.1.1. Supleant: Nicoleta Florescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
21.2. Grup tehnic:
a) Mariana Vlad - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Cristina Viman - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Daniela Cîrnatu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
d) Alina Dragomirişteanu - Ministerul Sănătăţii

**22. Alimente şi ingrediente alimentare tratate cu radiaţii ionizante:**

22.1. Coordonator: Cristina Otilia Câmpeanu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
22.1.1. Supleant: Nicoleta Florescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**23. Transfuzie sanguină - sânge şi componente sanguine:**

23.1. Coordonator: Alina Mirella Dobrotă - Centrul de Transfuzii Sanguine Constanţa
23.1.1. Supleant: Aurel Marc Andrei Rosin - Centrul de Transfuzii Sanguine Covasna
23.2. Grup tehnic:
a) Sorana Lixandru - Ministerul Sănătăţii
b) Andrei Luca - Ministerul Sănătăţii

**24. Ţesuturi, celule, organe şi transplant:**

24.1. Coordonator: Radu Zamfir - Agenţia Naţională de Transplant
24.2. Grup tehnic:
a) Alin-Ionuţ Burlacu - Agenţia Naţională de Transplant
b) Victor-Gheorghe Zota - Agenţia Naţională de Transplant
c) Andrei-Constantin Nica - Agenţia Naţională de Transplant
d) Raluca Neagu-Movilă - Agenţia Naţională de Transplant
e) Ioana-Adina Rugescu - Agenţia Naţională de Transplant

f) Mihaela Necula - Ministerul Sănătăţii
g) Sorana Lixandru - Ministerul Sănătăţii
h) Laura Petcu - Ministerul Sănătăţii
**25. Apă:**
25.1. Apă potabilă:
25.1.1. Coordonator: Adriana Cârlan - Institutul Naţional de Sănătate Publică
25.1.1.1. Supleant: Ileana Văcaru - Direcţia de Sănătate Publică Alba
25.1.2. Grup tehnic:
a) Ioana-Rodica Lupşa - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Edit Vartic - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Gabriela Brînzei - Institutul Naţional de Sănătate Publică
d) Nicoleta Lemne - Institutul Naţional de Sănătate Publică
e) Cătălin Staicu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
f) Liliana Neagu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
g) Ioan Chirilă - Institutul Naţional de Sănătate Publică
25.2. Apa de îmbăiere:
25.2.1. Coordonator: Ioana Rodica Lupşa - Institutul Naţional de Sănătate Publică
25.2.2. Grup tehnic:
a) Liliana Neagu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Rodica Alina Ochea - Direcţia de Sănătate Publică Constanţa
c) Giorgiana Maria Badea - Direcţia de Sănătate Publică Tulcea
**26. Deşeuri medicale:**
26.1. Coordonator: Oana Curea - Institutul Naţional de Sănătate Publică
26.1.1. Supleant: Ana Maria Bratu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
26.2. Grup tehnic:
a) Viorel Gliga - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Brânduşa Bocoş - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Cristiana Cîrlan - Ministerul Sănătăţii
d) Alina Dragomirişteanu - Ministerul Sănătăţii
**27. Biocide:**
27.1. Coordonator: Simona Drăgoiu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
27.1.1. Supleant: Horaţiu Marcu - Ministerul Sănătăţii
27.2. Grup tehnic:
a) Cristiana Cîrlan - Ministerul Sănătăţii
b) Anca Munteanu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Mihaela Pribu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
d) Iuliana Radu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
e) Rita Elena Ghiţulescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
f) Vitalyos Anna Orsolya - Institutul Naţional de Sănătate Publică
g) Codruţa Loigner - Institutul Naţional de Sănătate Publică
**28. Cosmetice:**
28.1. Coordonator: Simona Pârvu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
28.1.1. Supleant: Irina Tănase - Institutul Naţional de Sănătate Publică
28.2. Grup tehnic:

a) Mihaela Coman - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Ramona Fătu - Direcţia de Sănătate Publică Buzău
c) Mioara Gheorghe - Direcţia de Sănătate Publică Buzău
d) Alina Dragomirişteanu - Ministerul Sănătăţii

**29. Domeniul sănătăţii mintale şi al bolilor degenerative:**

29.1. Sănătate mintală:

29.1.1. Coordonator: Teodora Ciolompea - Centrul de evaluare şi tratament al toxicodependenţelor pentru tineri "Sfântul Stelian"

29.1.2. Grup tehnic:

a) Cristina Gianina Anghel - Comisia de psihiatrie pediatrică a Ministerului Sănătăţii
b) Mihaela Luminiţa Staicu - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
c) Anca Şandru - Ministerul Sănătăţii

29.2. Boala Alzheimer:

29.2.1. Grup tehnic:

a) Cătălina Tudose - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
b) Bogdan Popescu - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti

29.3. Problematica populaţiei vârstnice:

29.3.1. Coordonator: Dana Galieta Minca - Institutul Naţional de Sănătate Publică

29.3.2. Grup tehnic:

a) Gabriel Ioan Prada - Institutul Naţional de Gerontologie şi Geriatrie "Ana Aslan"
b) Anca Şandru - Ministerul Sănătăţii

**30. Domeniul prevenirii traumatismelor şi accidentelor:**

30.1. Coordonator: Petru Sandu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

30.2. Grup tehnic:

a) Cristian Boeriu - Serviciul Mobil de Urgenţă, Reanimare şi Descarcerare Târgu Mureş
b) Horaţiu Mîndăianu - Serviciul de Ambulanţă Judeţean Prahova

**31. Programul de acţiune a Uniunii Europene în domeniul sănătăţii pentru perioada 2021 - 2027 (EU4Health):**

31.1. Coordonator: Magdalena Aurelia Ciobanu - Ministerul Sănătăţii

31.2. Grup tehnic:

a) Florentina Furtunescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Andrei Luca - Ministerul Sănătăţii
c) Monica Diana Isăilă - Ministerul Sănătăţii
d) Laura Petcu - Ministerul Sănătăţii
e) Mădălina Argăseală - Ministerul Sănătăţii

**32. Domeniul diabet şi boli endocrine:**

32.1. Diabet

32.1.1. Coordonator: Anca Mihaela Pantea Stoian - Institutul Naţional de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice "Prof. Dr. N. Paulescu" Bucureşti

32.1.2. Grup tehnic:

a) Roxana Stoica - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti

b) Cornelia Bala - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

32.2. Boli endocrine:

32.2.1. Coordonator: Cătălina Poiană - Institutul Naţional de Endocrinologie "C.I. Parhon"

32.2.2. Grup tehnic:

a) Ghervan Cristina - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

b) Iuliana Gherlan - Institutul Naţional de Endocrinologie "C.I. Parhon" Bucureşti

**33. Servicii de sănătate şi îngrijiri medicale (asistenţă medicală transfrontalieră):**

33.1. Coordonator: Andreea Gărăiacu - Casa Naţională de Asigurări de Sănătate

33.2. Grup tehnic:

a) Roxana Hainagiu - Ministerul Sănătăţii

b) Costin Iliuţă - Ministerul Sănătăţii

c) Anda Curta - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**34. Siguranţa pacientului şi informaţii adresate pacienţilor:**

34.1. Coordonator: Roxana Şerban - Institutul Naţional de Sănătate Publică

34.2. Grup tehnic:

a) Costin Iliuţă - Ministerul Sănătăţii

b) Viorel Malenchi - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Anda Curta - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**35. Domeniul siguranţei jucăriilor şi problematica de tineret:**

35.1. Coordonator: Petru Sandu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

35.2. Grup tehnic:

a) Elena Gabriela Gaftonie - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Cristina Huidumac-Petrescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**36. Domeniul siguranţei rutiere (problematica sănătăţii conducătorilor auto - oftalmologie, boli psihice, diabet):**

36.1. Coordonator: Ruxandra Dănciulescu - Institutul Naţional de Endocrinologie "C.I. Parhon" Bucureşti (diabet)

36.2. Grup tehnic:

a) Aurel Nirestean - Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş (boli psihice)

b) Ciprian Băcilă - Facultatea de Medicină - Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu

**37. Domeniul sănătăţii reproducerii:**

37.1. Coordonator: Mihai Horga - Institutul Est European de Sănătate a Reproducerii

37.2. Grup tehnic:

a) Alin Nicolae Stănescu - Institutul Naţional pentru Sănătatea Mamei şi Copilului "Alessandrescu-Rusescu"

b) Szabo Bela - Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş

c) Simona Duţă - Spitalul Clinic Filantropia

d) Petronela Stoian - Ministerul Sănătăţii

**38. Sisteme de informaţii de sănătate:**

38.1. Coordonator: Angelica Cojocariu - Casa Naţională de Asigurări de Sănătate

38.2. Grup tehnic:

a) Cristian Calomfirescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Adina Geana - Şcoala Naţională de Sănătate Publică, Management şi Perfecţionare în Domeniul Sanitar Bucureşti

c) Anca Alexandrescu - Ministerul Sănătăţii

**39. Strategia de informatizare în sănătate (eHealth):**

39.1. Coordonator: Andrei-Romică Baciu, secretar de stat - Ministerul Sănătăţii

39.1.1. Supleanţi:

a) Ștefan Sebastian Busnatu - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti

b) Horea Sorin Timiş - Direcţia de Sănătate Publică Arad

c) Ștefan Strilciuc - Casa Naţională de Asigurări de Sănătate

39.2. Grup tehnic:

a) Angelica Cojocariu - Casa Naţională de Asigurări de Sănătate

b) Andreea Gărăiacu - Casa Naţională de Asigurări de Sănătate

c) Nicoleta Bogăceanu - Ministerul Sănătăţii

d) Cristian Calomfirescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

e) Marius Ungureanu - Ministerul Sănătăţii

f) Andrei Luca - Ministerul Sănătăţii

g) Cătălin Rizea - Ministerul Cercetării, Dezvoltării şi Digitalizării

**40. Comitetul pentru Securitatea Sănătăţii (Health Security Committee):**

40.1. Coordonator: Andrei-Romică Baciu, secretar de stat - Ministerul Sănătăţii

40.2. Grup tehnic:

a) Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii

b) Lavinia Zota - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Ioana Stoica - Ministerul Sănătăţii

**41. Dizabilităţi şi reabilitare:**

41.1. Coordonator: Mihai Berteanu - Spitalul Universitar de Urgenţă Elias Bucureşti

41.2. Grup tehnic:

a) Delia Cinteză - Institutul Naţional de Recuperare, Medicină Fizică şi Balneoclimatologie Bucureşti

b) Adrian Bighea - Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova

c) Daiana Popa - Spitalul Clinic de Recuperare Medicală Băile Felix, Bihor

d) Paraschiva Postolache - Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi

**42. Medicină dentară şi chirurgie buco-maxilo-facială:**

42.1. Cristian Dinu - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

**43. Produse pentru protecţia plantelor:**

43.1. Coordonator: Mihaela Pribu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

43.1.1. Supleant: Camelia Florina Raicea - Institutul Naţional de Sănătate Publică

43.2. Grup tehnic:

a) Gabriela Brânzei - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Irina Alexandrescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Irina Tănase - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Daniela Păusan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**44. Clasificarea, etichetarea şi ambalarea substanţelor REACH şi CLP:**

44.1. Coordonator: Mihaela Pribu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

44.1.1. Supleant: Oana Copoiu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

44.2. Grup tehnic:

a) Viorel Cazuc - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Edda Prodan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Irina Alexandrescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**45. Sănătatea în relaţie cu mediul şi schimbările climatice:**

45.1. Coordonator: Ioan Chirilă - Institutul Naţional de Sănătate Publică

45.1.1. Supleant: Anca Moldoveanu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

45.2. Grup tehnic:

a) Andra Neamţu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Irina Tănase - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Angelica Marilena Voinoiu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Silvia Elena Teodorescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

e) Alina Dragomirişteanu - Ministerul Sănătăţii

**46. Radiaţii neionizante (câmpuri electromagnetice):**

46.1. Coordonator: Violeta Claudia Calotă - Institutul Naţional de Sănătate Publică

46.2. Grup tehnic:

a) Cristian Goiceanu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Răzvan Dănulescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Loredana Bogdan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**47. Relaţia cu Agenţia Europeană pentru Produse Chimice (ECHA):**

47.1. Coordonator: Cătălin Gabriel Oprea - Institutul Naţional de Sănătate Publică

47.1.1. Supleant: Ana Maria Oancea - Institutul Naţional de Sănătate Publică

47.2. Grup tehnic:

a) Adriana Andrei - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Cătălin Alexandru Staicu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Nicoleta Suciu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Codruţa Loigner - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**48. Reprezentarea României în Grupul la nivel înalt pentru alimentaţie şi activitate fizică:**

48.1. Coordonator: Petru Sandu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

48.2. Grup tehnic:

a) Corina Zugravu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Alexandra Cucu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Ciprian Ursu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
d) Claudia Dima - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**49. Reprezentarea României în Comitetul privind ameninţările transfrontaliere grave pentru sănătate, în conformitate cu art. 18 paragraful 1 din Decizia nr. 1.082/2013/UE a Parlamentului European şi a Consiliului din 22 octombrie 2013 privind ameninţările transfrontaliere grave pentru sănătate şi de abrogare a Deciziei nr. 2.119/98/CE:**

49.1. Coordonator: Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii
49.2. Grup tehnic:
a) Adriana Pistol - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Radu Cucuiu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**50. Boli rare:**

50.1. Coordonator: Maria Puiu - Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Ţurcanu" Timişoara
50.2. Grup tehnic:
a) Adela Chiriţă Emandi - Universitatea de Medicină şi Farmacie Timişoara
b) Nicoleta Berbec - Spitalul Clinic Colţea Bucureşti
c) Emilia Severin - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
d) Eusebiu Vlad Gorduza - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
e) Cristina Rusu - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
f) Iulia Creţu - Ministerul Sănătăţii
g) Lidia Onofrei - Ministerul Sănătăţii

**51. Sisteme de indicatori pentru evaluarea performanţei sistemelor de sănătate:**

51.1. Coordonator: Claudia Dima - Institutul Naţional de Sănătate Publică
51.2. Grup tehnic:
a) Alexandra Cucu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
b) Petru Sandu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
c) Cristian Calomfirescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**52. Reprezentarea României în Grupul la nivel înalt pentru sănătate publică:**

52.1. Coordonator: Monica Althamer - Ministerul Sănătăţii
52.2. Grup tehnic:
a) Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii
b) Magdalena Aurelia Ciobanu - Ministerul Sănătăţii
c) Alexandra Cucu - Institutul Naţional de Sănătate Publică
d) Florentina Furtunescu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**53. Reţele europene de referinţă:**

53.1. Coordonator: Vlad Hurduc - Ministerul Sănătăţii
53.2. Grup tehnic:
a) Costin Iliuţă - Ministerul Sănătăţii

b) Andrei Luca - Ministerul Sănătăţii

**54. Toxicologie clinică, informare toxicologică şi răspuns medical în urgenţe toxicologice:**

54.1. Coordonator: Radu Ţincu - Spitalul Clinic de Urgenţă Floreasca Bucureşti

54.1.1. Supleant: Gabriela Viorela Niţescu - Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Grigore Alexandrescu" Bucureşti

54.2. Grup tehnic:

a) Mihaela Purcărea - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Gabriela Albu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Cătălin Gabriel Oprea - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Cătălin Staicu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

**55. Prevenirea şi controlul HIV/SIDA:**

55.1. Coordonator: Mariana Mărdărescu - Institutul Naţional de Boli Infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş" Bucureşti

55.2. Grup tehnic:

a) Irina Magdalena Dumitru - Spitalul de Boli Infecţioase Constanţa

**56. Genetică**

56.1. Coordonator: Mihai Ioana - Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova

56.2. Grup tehnic:

a) Maria Puiu - Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Ţurcanu" Timişoara, Centrul Regional de Genetică Medicală Timiş

b) Claudia Bănescu - Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş

**57. Grupul de nivel înalt pentru pregătirea şi autoritatea de răspuns pentru urgenţă HERA şi incubatorul HERA**

57.1. Coordonator: Magdalena Aurelia Ciobanu - Ministerul Sănătăţii

57.1.1. Supleanţi:

a) Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii

b) Andrei Luca - Ministerul Sănătăţii

**Anexa Nr. 2**

**Grupuri tehnice de lucru în domeniul farmaceutic şi al dispozitivelor medicale**

**1. Problematica medicamentelor de uz uman:**

1.1. Coordonator: Robert Ancuceanu - vicepreşedinte Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

1.2. Grup tehnic:

a) Roxana Ştefania Stroe - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

b) Simona Bădoi - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

c) Cristiana Octaviana Ilie - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

d) Mirela Tavakol - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

e) Cristina Gavrilă - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

f) Monica Negovan - Ministerul Sănătăţii

g) Adrian-Stelian Dumitru - Ministerul Sănătăţii

**2. Produse biologice de uz uman:**

2.1. Coordonator: Mirela Tavakol - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

2.2. Grup tehnic:

a) Gianina Andrei - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

b) Daniela Mădălina Doru - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

c) Monica Negovan - Ministerul Sănătăţii

**3. Farmacovigilenţă:**

3.1. Coordonator: Roxana Dondera - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

3.2. Grup tehnic:

a) Alexandra Spurni - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

b) Irina Sandu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

c) Monica Negovan - Ministerul Sănătăţii

**4. Medicamente falsificate:**

4.1. Coordonator: Cristina Gavrilă - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

4.2. Grup tehnic:

a) Adina Iuliana Pîrvu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

b) Georgeta Gabriela Mermeze - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

c) Adrian-Stelian Dumitru - Ministerul Sănătăţii

**5. Studii clinice:**

5.1. Coordonator: Robert Ancuceanu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

5.2. Grup tehnic:

a) Mirela Vîţă - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

b) Adina Iuliana Pîrvu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

c) Silviu Istrate - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

d) Monica Negovan - Ministerul Sănătăţii

e) Ioana Stoica - Ministerul Sănătăţii

**6. Etică în studii clinice:**

6.1. Coordonator: Constantin Mircioiu - Comisia Naţională de Bioetică a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale

6.2. Grup tehnic:

a) Monica Diana Isăilă - Ministerul Sănătăţii

b) Ioana Stoica - Ministerul Sănătăţii

**7. Politica medicamentului, stabilirea preţurilor la medicamente, rambursarea medicamentelor şi eficienţa relativă:**

7.1. Coordonator: Monica Negovan - Ministerul Sănătăţii

7.2. Grup tehnic:

a) Adrian-Stelian Dumitru - Ministerul Sănătăţii

b) Monica Daniela Lazăr - Ministerul Sănătăţii

c) Bogdan Predescu - Ministerul Sănătăţii

**8. Domeniul dispozitivelor medicale:**

8.1. Coordonator: Ioana Ţene - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

8.2. Grup tehnic:

a) Oana Laura Arsenescu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

b) Cristina Durle - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

c) Mihaela Ionela Nicolae - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

d) Cristina Gabriela Vulcăneanu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

e) Adrian Ion Pacioaga - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

f) Sorina Loghin - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

g) Cristina Gavrilă - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

h) Tatiana Elisabeta Miercure - Ministerul Sănătăţii

i) Adrian-Stelian Dumitru - Ministerul Sănătăţii

**9. Domeniul evaluării tehnologiilor medicale:**

9.1. Coordonator: Felicia Ciulu Costinescu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

9.2. Grup tehnic:

a) Cristina Gavrilă - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

b) Alina Loredana Mălăescu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

c) Răzvan Mihai Prisada - Colegiul Farmaciştilor din România, Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti

d) Monica Daniela Lazăr - Ministerul Sănătăţii

e) Graţiela Bobe - Ministerul Sănătăţii

**10. Accesul pacienţilor la terapii inovative:**

10.1. Coordonator: Felicia Ciulu Costinescu - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

10.2. Grup tehnic:

a) Costin Iliuţă - Ministerul Sănătăţii

b) Adrian-Stelian Dumitru - Ministerul Sănătăţii

c) Simona Bădoi - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

d) Mirela Tavakol - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

e) Mirela Vîţa - Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale din România

**Anexa Nr. 3**

## Grupuri tehnice de lucru în alte domenii

**1. Bioetică:**

1.1. Coordonator: Klara Brînzaniuc - Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş

1.2. Grup tehnic:

Beatrice Ioan - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi

**2. Domeniul recunoaşterii calificărilor profesionale:**

2.1. Coordonator: Carmen Delia Şotîngă - Ministerul Sănătăţii

2.2. Grup tehnic:

a) Marilena Chivu - Ministerul Sănătăţii

b) Iuliana Ganea - Ministerul Sănătăţii

c) Gabriela Ionescu - Ministerul Sănătăţii

d) Răzvan-Daniel Stroe - Ministerul Sănătăţii

e) Ioana Mihalea - Ministerul Sănătăţii

**3. Comunicare în domeniul sănătăţii:**

3.1. Coordonator: Oana Grigore - Ministerul Sănătăţii

3.1.1. Supleant: Ramona Badea - Ministerul Sănătăţii

3.2. Grup tehnic:

a) Mădălina Gogu - Ministerul Sănătăţii

b) Magdalena Ciobanu - Ministerul Sănătăţii

**4. Portalul de Sănătate al Uniunii Europene Sănătate - Uniunea Europeană:**

4.1. Coordonator: Irina Gresaru - Ministerul Sănătăţii

4.2. Grup tehnic:

a) Mihaela Gîză - Ministerul Sănătăţii

b) Cristian Dudu - Ministerul Sănătăţii

**5. Resurse umane în sănătate:**

5.1. Coordonator: Marius Ungureanu - Ministerul Sănătăţii

5.2. Grup tehnic:

a) Alexandra Cucu - Institutul Naţional de Sănătate Publică

b) Adriana Galan - Institutul Naţional de Sănătate Publică

c) Ecaterina Matei - Institutul Naţional de Sănătate Publică

d) Marilena Chivu - Ministerul Sănătăţii

**6. Mecanismul de achiziţii centralizate:**

6.1. Coordonator: Andra Migiu - Ministerul Sănătăţii

6.2. Grup tehnic:

a) Cătălin Apostolescu - Institutul Naţional de Boli Infecţioase "Prof. dr. Matei Balş"

b) Carmen Comandaşu - Ministerul Sănătăţii

c) Amalia Şerban - Ministerul Sănătăţii

**7. Grupul tehnic privind achiziţiile publice în domeniul sănătăţii:**

a) Carmen Comandaşu - Ministerul Sănătăţii

b) Costin Iliuţă - Ministerul Sănătăţii

c) Liliana Buteşteanu - Ministerul Sănătăţii

d) Cristian Safta - Ministerul Sănătăţii

**Anexa Nr. 4**

Avizat

Numele direcţiei de specialitate

***Director general/Director al direcţiei de specialitate***

## RAPORT DE DEPLASARE

Participant (sau componenţa delegaţiei, în cazul în care participă mai multe persoane la aceeaşi reuniune):

Grup de lucru/Domeniu:

Data/Perioada:

Locaţia:

1. Justificarea acţiunii:

- (Prezentarea în rezumat a principalelor puncte-cheie legate de documentele în discuţie conform agendei de lucru, concret şi coerent, specificând şi stadiul discuţiilor sau negocierilor ce au avut loc şi eventualitatea reluării discuţiilor la următoarele grupuri de lucru);

- (Concluziile reuniunii - se anunţă şi verbal superiorul ierarhic, precum şi alte direcţii implicate, în cazul unor subiecte de importanţă deosebită) 2. Poziţia României şi poziţia celorlalte state membre:

- [Se menţionează scurt şi concis poziţia României (fără notele justificative) referitoare la temele în discuţie, precum şi poziţiile celorlalte state membre, poziţii ce au o importanţă majoră în luarea deciziilor viitoare.];

- (Totodată se menţionează obiectivele de atins atât pentru România, cât şi pentru alte state membre, în cazul în care se specifică în cadrul dezbaterilor eventuale opoziţii din partea unor state membre, precum şi propunerea unor posibile "înţelegeri" cu reprezentanţii altor state membre în cursul unor dezbateri viitoare.)

3. Poziţia României luată în cadrul reuniunii în cazul în care au apărut amendamente de ultim moment (documente noi) şi dacă a/au fost contactată/contactate persoana/persoanele de contact din ţară (care sunt direct implicate în elaborarea poziţiei tehnice a României - inclusiv motivarea acestei acţiuni):

4. Concluzii/Propuneri (capitol foarte important ce determină iniţiative ulterioare ale direcţiei de specialitate/instituţiei în vederea elaborării unor acte normative naţionale necesare):

(Note de prezentare:

- raportul trebuie scris clar şi concis, cu diacritice, fără greşeli gramaticale;

- raportul reprezintă o descriere detaliată a tuturor dezbaterilor care fac ca oricine îl citeşte să înţeleagă discuţiile ca şi când ar fi participat la reuniunea respectivă;

- raportul este semnat şi datat de către participant/participanţi, care răspunde/răspund de afirmaţiile efectuate, şi este predat direcţiei de specialitate (împreună cu agenda reuniunii) în vederea introducerii acestuia în dosarul tematic, precum şi secretarului de stat coordonator în vederea unor eventuale rezoluţii suplimentare;

- raportul de deplasare se transmite pe hârtie şi în format electronic la Direcţia relaţii cu presa, afaceri europene şi relaţii internaţionale în maximum două zile de la întoarcerea în ţară şi numai în format electronic celorlalţi experţi din domeniu.)

Data ..... Întocmit

.....

(numele şi funcţia expertului)

Semnătura (pe raportul trimis pe hârtie)

**Anexa Nr. 5**

Aprobat*)
***Ministru,***

_____

*) Numai în cazul mandatelor generale.

Avizat
Direcţia relaţii cu presa, afaceri europene şi relaţii internaţionale
***Director***
Avizat
***Director general/Director al direcţiei de specialitate***

## MANDAT

Participant (sau componenţa delegaţiei, în cazul în care participă mai multe persoane la aceeaşi reuniune):

Grup de lucru/Domeniu:

Data (sau perioada):

Locaţia:

(Mandatul se transmite, în timp util - 48 de ore, spre avizare la Ministerul Sănătăţii - Direcţia relaţii cu presa, afaceri europene şi relaţii internaţionale, care va solicita, când este necesar, în cazul mandatelor generale, aprobarea ministrului sănătăţii şi avizul Ministerului Afacerilor Externe; în cazul în care mandatul întocmit primeşte aviz nefavorabil, expertul nu poate participa şi nu poate exprima nicio poziţie la reuniunea respectivă.)

1. Justificarea acţiunii:

- (Prezentarea în rezumat a principalelor puncte-cheie legate de documentele în discuţie conform agendei de lucru, concret şi coerent, specificând şi stadiul discuţiilor sau negocierilor ce au avut loc la reuniuni anterioare);

- (Se scrie un scurt istoric al propunerii de act normativ, precizându-se şi stadiul dezbaterilor.);

- (Importanţa pentru România - inclusiv implicaţiile pentru producători, implicaţii sociale, economice, financiare sau de ordin legislativ, dacă este cazul; dacă nu este cazul, se menţionează acest aspect.)

2. Poziţia României:

- (Se menţionează scurt şi concis poziţia României referitoare la temele în discuţie - conform documentelor prezentate. Acest lucru presupune ca expertul să cunoască documentele şi să elaboreze poziţia României conform atribuţiilor precizate în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.474/2021 privind constituirea şi funcţionarea grupurilor tehnice de experţi responsabili cu elaborarea punctelor de

vedere tehnice asupra documentelor aflate în dezbatere la nivel european şi asigurarea reprezentării la reuniunile structurilor de lucru ale instituţiilor Uniunii Europene.);

- (Totodată se menţionează obiectivele de atins, tactici de negociere, eventuale opoziţii din partea unor state membre, precum şi posibile "înţelegeri"/convenţii cu reprezentanţi ai altor state membre.);

- (Se vor menţiona şi eventualele limite/marje/alternative care pot fi exprimate în procesul de negociere; uneori este nevoie de colaborarea cu alte instituţii implicate sau chiar patronate.)

3. Autorităţile naţionale implicate în proiectul de implementare:

| Tipul obligaţiei | DA/NU | Autoritatea care va duce la îndeplinire obligaţia |
|---|---|---|
| Comunicare | DA | |
| Raportare | DA | |
| Informare | DA | |
| Alt tip | | |
| | | |

Controlul aplicării prevederilor proiectului:

| Reglementarea controlului aplicării | DA/NU | Autoritatea/Autorităţile care va/vor duce la îndeplinire obligaţia |
|---|---|---|
| Proiectul conţine prevederi ce reglementează controlul aplicării? | DA | Prevederi privind data intrării în vigoare a diferitelor prevederi propuse de directivă |

Lista actelor normative din legislaţia română care reglementează materia la care face referire propunerea de act comunitar, inclusiv analiza modificărilor pe care le-ar determina adoptarea actului comunitar

4. Persoana/Persoanele de contact din ţară (care sunt direct implicate în elaborarea poziţiei tehnice a României - în cazul unor amendamente de ultim moment):

Telefon/E-mail:

(Note de prezentare:

- mandatul trebuie scris clar şi concis, cu diacritice, fără greşeli gramaticale;

- mandatul reprezintă poziţia României la reuniunea respectivă. Participantul susţine acest mandat, avizat şi aprobat în prealabil, nu alte păreri personale;

- mandatul este semnat şi datat de către expert, care răspunde de afirmaţiile efectuate;

- mandatul se transmite pe hârtie şi în format electronic la Direcţia relaţii cu presa, afaceri europene şi relaţii internaţionale, împreună cu documentele pe baza cărora a fost elaborat, cu 48 de ore înainte de reuniune, astfel încât, în cazul unui aviz nefavorabil, expertul să poată reface documentul; menţionăm că mandatul este avizat şi de către Direcţia afaceri europene din cadrul Ministerului Afacerilor Externe.)

Data .....

.....

(numele şi funcţia expertului)

Semnătura (pe mandatul trimis pe hârtie)

**Ministerul Sănătăţii**

# ORDIN Nr. 1.540
# din 13 august 2021

## pentru aprobarea Normelor de aplicare a prevederilor art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la autorizarea punerii pe piaţă a unor medicamente necesare pe motive de sănătate publică

**Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 792 din 18 august 2021**

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 7.211 din 13.08.2021 al Direcţiei politica medicamentului şi a dispozitivelor medicale şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România nr. 56.973 din 5.07.2021, înregistrată la Ministerul Sănătăţii cu nr. P 948 din 6.07.2021,

având în vedere dispoziţiile art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de dispoziţiile art. 4 alin. (3) pct. 1 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii emite următorul ordin:**

**Art. 1** - Se aprobă Normele de aplicare a prevederilor art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la autorizarea punerii pe piaţă a unor medicamente necesare pe motive de sănătate publică, prevăzute în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. 2** - Ministerul Sănătăţii şi Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, denumită în continuare ***ANMDMR***, vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

**Art. 3** - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătăţii,
**Ioana Mihăilă**

**Anexă**

## NORME
## de aplicare a prevederilor art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la autorizarea punerii pe piaţă a unor medicamente necesare pe motive de sănătate publică

**Art. 1 -** (1) Prezentele norme stabilesc procedura privind autorizarea punerii pe piaţă a unor medicamente necesare pe motive de sănătate publică pentru rezolvarea unor nevoi medicale neacoperite, denumite în continuare ***medicamente necesare pe motive de sănătate publică***.

(2) Autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică se acordă dacă sunt îndeplinite în mod cumulativ următoarele condiţii:

a) medicamentul, caracterizat prin denumire comercială, concentraţie şi formă farmaceutică, este autorizat de punere pe piaţă cel puţin într-un stat membru al Uniunii Europene (***UE***);

b) medicamentul, caracterizat prin denumire comercială, concentraţie şi formă farmaceutică, nu are o autorizaţie de punere pe piaţă valabilă în România sau o cerere de autorizare depusă în acest sens;

c) medicamentul, caracterizat prin denumire comercială, concentraţie şi formă farmaceutică, nu are un echivalent farmaceutic în sensul prevederilor Ordinului ministrului sănătăţii nr. 85/2013 pentru aprobarea Normelor de aplicare a prevederilor art. 703 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii referitoare la medicamentele utilizate pentru rezolvarea unor nevoi speciale, cu modificările şi completările ulterioare, pentru care să existe o autorizaţie de punere pe piaţă valabilă la data solicitării de eliberare a autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică, cu excepţia situaţiei în care o astfel de autorizaţie există, dar medicamentul nu a fost pus efectiv pe piaţă în ultimele 6 luni anterioare solicitării de eliberare a autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică;

d) există un referat de justificare medicală pentru medicamentul caracterizat prin denumire comună internaţională, concentraţie şi formă farmaceutică, eliberat de către comisiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii din proprie iniţiativă sau la solicitarea direcţiei de specialitate.

(3) Nu intră în sfera de reglementare a prezentelor norme:

a) medicamentele pentru care există autorizaţie de punere pe piaţă validă în România la momentul solicitării emiterii autorizaţiei privind punerea pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică;

b) autorizarea unui medicament în afara indicaţiilor terapeutice aprobate în statul de proveniență;

c) medicamentele care fac obiectul unui studiu clinic desfăşurat în România.

**Art. 2 -** (1) Anterior emiterii autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentele menţionate la art. 1 alin. (1), în conformitate cu dispoziţiile art. 883 alin. (2) şi (3) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, ANMDMR, din proprie iniţiativă sau în termen de 10 zile lucrătoare de la notificarea în acest sens din partea structurii de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, ia următoarele măsuri:

a) notifică deţinătorului/deţinătorilor autorizaţiei de punere pe piaţă (***DAPP***) din statul/statele membru/e de provenienţă în care medicamentul în cauză este autorizat propunerea de acordare a unei autorizaţii de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică;

b) poate solicita autorităţii competente din statul membru în care este autorizat medicamentul pentru acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică să transmită copii ale raportului de evaluare prevăzut de art. 21 alin. (4) din Directiva CE 83/2001 a Parlamentului European şi a Consiliului Uniunii Europene de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman şi ale autorizaţiei de punere pe piaţă în vigoare pentru medicamentul respectiv, cu toate anexele acesteia.

(2) Notificările se transmit tuturor DAPP prevăzuţi la alin. (1) lit. a) ANMDMR acordă autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică către primul DAPP care a depus documentaţia completă prevăzută la art. 4.

(3) ANMDMR poate solicita documentele necesare autorităţii competente din statul membru în care este autorizat medicamentul pentru acordarea autorizaţiei, conform prevederilor alin. (1) lit. b), inclusiv în situaţia în care un DAPP acceptă acordarea unei autorizaţii de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică în România.

**Art. 3 -** (1) În situaţia prevăzută la art. 2 alin. (1) lit. a), notificarea transmisă de ANMDMR către DAPP în statul membru în care medicamentul în cauză este autorizat trebuie să conţină cel puţin următoarele:

a) estimarea consumului anual din respectivul medicament;

b) preţul de producător aprobat pentru medicamentul respectiv, dacă a fost autorizat pentru punere pe piaţă în România şi are preţ aprobat de către Ministerul Sănătăţii;

c) un scurt rezumat al reglementărilor în vigoare privind autorizarea de punere pe piaţă, distribuţia angro a medicamentelor şi normele de stabilire şi aprobare a preţului medicamentelor în România, cu indicarea actelor normative aplicabile.

(2) ANMDMR poate solicita direcţiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii informaţiile prevăzute la alin. (1) lit. a) şi b). Direcţia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii solicită informaţiile necesare comisiilor de specialitate/Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate în termen de 5 zile lucrătoare şi le comunică ANMDMR în termen de 3 zile lucrătoare de la primirea acestora.

**Art. 4 -** În vederea obţinerii autorizaţiei de punere pe piaţă pentru un medicament necesar pe motive de sănătate publică, solicitantul depune la ANMDMR o documentaţie care cuprinde:

a) formularul standard pentru cererea acordării autorizaţiei de punere pe piaţă a unui medicament necesar pe motive de sănătate publică, conform anexei nr. 1, şi documentele aferente menţionate în aceasta;

b) autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului din statul de proveniență, cu toate modificările, precum şi traducerea în limba română a acesteia şi a rezumatului caracteristicilor produsului, prospectului şi informaţiilor privind etichetarea, cu excepţia cazului prevăzut la art. 2 alin. (1) lit. b);

c) declaraţie pe propria răspundere că autorizaţia acordată potrivit art. 1 nu va sta la baza obţinerii unei autorizaţii de distribuţie a medicamentului în afara teritoriului României;

d) un rezumat al sistemului de farmacovigilenţă care să includă elementele prevăzute la art. 706 alin. (4) lit. l) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

**Art. 5 -** (1) ANMDMR emite autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică în conformitate cu dispoziţiile art. 883 alin. (2) şi (3) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, dacă traducerile în limba română ale autorizaţiei de punere pe piaţă, rezumatului caracteristicilor produsului, prospectului şi informaţiilor privind etichetarea din statul membru al UE sunt traduse autorizat din varianta originală din statul membru respectiv, în cazul în care este autorizat prin procedură naţională sau din varianta originală în limba engleză în cazul în care este autorizat prin procedură descentralizată sau de recunoaştere mutuală.

(2) ANMDMR poate decide ca dispoziţiile art. 785 alin. (1) şi (2) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, să nu fie aplicabile medicamentelor autorizate în baza prezentelor norme.

(3) ANMDMR eliberează autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică în termen de maximum 15 zile lucrătoare de la data la care solicitantul depune toate documentele prevăzute la art. 4.

**Art. 6 -** Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în România acordate în conformitate cu prezentele norme are următoarele obligaţii:

a) să se asigure că medicamentul este conform autorizaţiei de punere pe piaţă acordate de statul membru al UE şi include toate variaţiile, în special cele cu impact asupra rezumatului caracteristicilor produsului, informaţiile privind etichetarea şi prospectul, transferul autorizaţiei de punere pe piaţă, dacă este cazul, alte modificări ale designului şi inscripţionării, astfel cum sunt aprobate în statul membru al UE;

b) să notifice ANMDMR despre orice schimbare intervenită după eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă acordate de statul membru al UE şi să transmită documentaţia actualizată menţionată la art. 4 lit. b), însoţită de formularul standard de cerere/notificare conform anexei nr. 2;

c) în vederea îndeplinirii sarcinilor sale referitoare la farmacovigilenţă, să respecte obligaţiile menţionate în cap. X al titlului XVIII din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare;

d) să pună pe piaţă medicamentul autorizat, în stocuri adecvate şi continue, conform art. 804 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi

completările ulterioare, şi în acord cu necesarul stabilit conform art. 3 alin. (2) în cel mai scurt timp posibil, dar nu mai târziu de 90 de zile de la obţinerea autorizaţiei;

e) să nu solicite schimbarea clasificării pentru eliberarea medicamentului pe toată perioada de valabilitate a autorizaţiei, cu excepţia cazului în care această modificare a fost aprobată în statul membru al UE în care este autorizat medicamentul;

f) să depună la ANMDMR dovada că deţine unităţi de distribuţie angro de medicamente de uz uman autorizate de ANMDMR sau un document care să ateste relaţia contractuală cu un distribuitor angro autorizat de ANMDMR, în cel mai scurt timp posibil, dar nu mai târziu de 60 de zile de la obţinerea autorizaţiei.

**Art. 7 -** (1) În cazul în care DAPP a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică nu este şi distribuitorul angro al medicamentului, atunci acesta transmite către ANMDMR o copie autentificată a autorizaţiei de punere pe piaţă, împreună cu declaraţia de acces a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă prin care îi/le acordă distribuitorului/ distribuitorilor angro al/ai medicamentului dreptul de utilizare a autorizaţiei.

(2) DAPP/Reprezentantul DAPP nu are obligaţia prevăzută de art. 799 alin. (6) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

**Art. 8 -** (1) În cazul în care DAPP a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică este şi distribuitorul angro al medicamentului, are următoarele obligaţii:

a) să deţină o autorizaţie de distribuţie angro emisă în România de ANMDMR;

b) să informeze ANMDMR, imediat, în legătură cu problemele de siguranţă sau de calitate, inclusiv cele determinate de o eventuală falsificare, despre care a fost înştiinţat;

c) să păstreze înregistrări specifice privind distribuţia acestuia, conform prevederilor art. 803 lit. f) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale art. 20 din Ghidul privind buna practică de distribuţie angro a medicamentelor, aprobat prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 761/2015;

d) să notifice ANMDMR despre cantitatea efectivă achiziţionată intracomunitar/comercializată din medicamentul necesar pe motive de sănătate publică la fiecare intrare/ieşire şi despre orice alte probleme apărute în furnizarea acestuia conform prevederilor Ordinului ministrului sănătăţii nr. 502/2013 pentru aprobarea obligativităţii raportării lunare a punerii pe piaţa din România, respectiv a vânzărilor medicamentelor de uz uman de către distribuitorii angro/importatorii/fabricanţii autorizaţi;

e) să notifice ANMDMR în cazul în care, temporar sau permanent, medicamentul încetează să fie pus pe piaţa din România, cu respectarea prevederilor art. 737 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

(2) DAPP/Reprezentantul DAPP nu are obligaţia prevăzută de art. 799 alin. (6) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

**Art. 9 -** (1) O autorizaţie de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică este valabilă 3 ani.

(2) Autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică poate fi prelungită pentru o perioadă de 3 ani pe baza unei cereri al cărei model este prevăzut în anexa nr. 3, care se depune la ANMDMR cu cel puţin 6 luni înainte de expirarea termenului de 3 ani menţionat la alin. (1).

(3) Medicamentele pentru care s-au depus cereri de prelungire a autorizaţiei potrivit alin. (2) pot fi menţinute în circuitul terapeutic până la soluţionarea cererii de prelungire a autorizaţiei.

(4) În cazul în care până la împlinirea termenului de valabilitate de 3 ani menţionat la alin. (1) un medicament cu aceeaşi denumire comercială, concentraţie şi formă farmaceutică este autorizat potrivit dispoziţiilor art. 704 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi pus efectiv pe piaţă, autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică nu mai poate fi prelungită.

**Art. 10 -** Autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică se suspendă de către ANMDMR în cazul în care se constată că nu mai sunt respectate condiţiile în care aceasta a fost acordată, precum şi oricare dintre obligaţiile DAPP a medicamentului necesar pe motive de sănătate publică, cu excepţia celei prevăzute la art. 6 lit. d), pentru a cărei nerespectare ANMDMR retrage autorizaţia. Suspendarea se menţine până la remedierea deficienţelor constatate, fără prelungirea termenului autorizaţiei.

**Art. 11 -** ANMDMR poate solicita distribuitorului angro în orice moment situaţia înregistrărilor prevăzute la art. 8 alin. (1) lit. c) şi poate dispune orice măsură în legătură cu medicamentul autorizat pe motive de sănătate publică, care să reducă un risc potenţial pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică legat de calitatea, siguranţa ori eficacitatea acestuia.

**Art. 12 -** ANMDMR notifică Comisia Europeană cu privire la faptul că un medicament este autorizat sau încetează să fie autorizat în baza articolului 126a al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European şi a Consiliului.

**Art. 13 -** Anexele nr. 1 - 3 fac parte integrantă din prezentele norme.

**Anexa Nr. 1**
***la norme***

## Formular de cerere de autorizare

Autorizaţie de punere pe piaţă pentru un medicament necesar pe motive de sănătate publică conform prevederilor art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, care transpune prevederile art. 126a din Directiva 2001/83/CE

***FORMULAR DE CERERE DE AUTORIZARE***

Anexele nr. 1 - 5 ale prezentului formular fac parte integrantă din acesta, după caz.

Pentru fiecare medicament (fiecare concentraţie şi fiecare formă farmaceutică) se depune un formular separat de cerere.

Formularele pot fi transmise prin intermediul Portalului european comun (CESP) sau prin depunerea de documente în format electronic indiferent de suport (de exemplu, CD/DVD).

1. Informaţii despre medicament

1.1. a) Denumirea comercială (inventată) a medicamentului

b) Forma farmaceutică[1])

c) Concentraţia/Concentraţiile substanţei/substanţelor active

d) Calea/Căile de administrare[2])

1.2. Substanţe active şi excipienţi[3])

---

[1]) Se utilizează lista curentă a Termenilor standard - EDQM/Farmacopeea Europeană.

[2]) Se utilizează lista curentă a Termenilor standard - EDQM/Farmacopeea Europeană.

[3]) Pentru fiecare substanţă activă şi excipient se specifică un singur nume, în următoarea ordine de prioritate: (DCI, Ph. Eur., Farmacopeea britanică, orice alte farmacopei naţionale din statul membru [SEE], denumirea comună, denumirea ştiinţifică). Substanţa activă trebuie declarată conform DCI recomandat, însoţită de sarea sau forma hidratată, dacă este cazul [pentru mai multe detalii, se consultă Ghidul pentru solicitanţi (***Notice to Applicants***) privitor la rezumatul caracteristicilor produsului].

| Substanţa activă/Substanţele active | Cantitatea de substanţă activă/substanţe active pe unitate de doză | Referinţă/Monografie/Standard |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |

| Denumirea excipientului/ excipienţilor | Cantitatea per unitate de doză | Referinţă/Monografie/Standard |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |

1.3. Grupa farmacoterapeutică (conform codului ATC curent)

Cod ATC:

Grupa farmacoterapeutică:

1.4. Recipient, sistem de închidere şi dispozitiv/dispozitive de administrare[4]) ale medicamentului propuse spre punere pe piaţă în România (inclusiv descrierea materialelor de fabricaţie)

1.5. Pentru fiecare tip de ambalaj se indică dimensiunea/dimensiunile propusă(e) spre punere pe piaţă în România.

1.6. Statutul legal: (Clasificare conform art. 699 pct. 21 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare)

Eliberat pe bază de prescripţie medicală

Eliberat fără prescripţie medicală

2. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă/Persoane de contact/Fabricanţi

2.1. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentul autorizat în statul membru al UE

Nume (Compania) .....

Adresă .....

Număr de telefon ..... Număr de fax .....

E-mail .....

2.2. Deţinătorul propus al autorizaţiei de punere pe piaţă[5]) responsabil de punerea medicamentului pe piaţă în România

Nume .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

Se ataşează dovada existenţei sediului solicitantului în România sau UE.

2.3. Persoana/Compania autorizată pentru comunicarea cu Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România în timpul procedurii de autorizare/pentru semnare, în numele deţinătorului autorizaţiei (anexa nr. 1 la prezentul formular) (după caz)

Nume (Compania) .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

Dacă diferă de pct. 2.2, se ataşează împuternicirea.

2.4. Persoana din UE (nume, adresă şi date de contact) responsabilă pentru raportarea reacţiilor adverse şi punere în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului pentru medicamentul autorizat în România (trebuie să fie stabilită şi să activeze în UE)[6]).

Nume .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

_____

[4]) Se utilizează lista curentă a Termenilor standard - EDQM/Farmacopeea Europeană.

[5]) Deţinătorul de autorizaţie trebuie să fie stabilit într-un stat membru UE.

[6]) În sensul prezentei cereri, persoana din UE responsabilă de raportarea reacţiilor adverse şi punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului "este stabilită" la locul de domiciliu, la locul în care poate fi urmărită, localizată, identificată în asociere cu toate obligaţiile legale şi contractuale ale acesteia, indiferent dacă se află sau nu în proprietatea acesteia sau dacă locuieşte permanent sau temporar.

2.5. Eliberarea oficială a seriei pentru produse din sânge şi vaccinuri: date de identificare ale OMCL (Laboratorul Oficial de Control al Medicamentului) sau ale unui laborator desemnat în scopul eliberării oficiale a seriei [conform art. 857 alin. (1), art. 861, 862 şi 863 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare].

Nume .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

2.6. Fabricantul autorizat/Fabricanţii autorizaţi responsabil/responsabili de eliberarea seriei[7]) în UE, în conformitate cu prevederile art. 755 şi 769 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pentru medicamentul care urmează să fie pus pe piaţa din România [trebuie să fie deja autorizat ca locul din UE pentru eliberarea seriei în statul membru (ţara de origine)]

Nume .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

2.7. Persoana de contact din UE (nume, adresă şi date de contact permanent) responsabilă de reclamaţiile referitoare la produs şi rechemări

Nume .....

Adresă .....
Număr de telefon .....
Număr de fax .....
E-mail .....
2.8. Reprezentantul local al deţinătorului autorizaţiei
Nume .....
Adresă .....
Număr de telefon .....
Număr de fax .....
E-mail .....
3. Informaţii despre medicament conform autorizaţiei din statul membru UE de origine
3.1. Statul membru al UE de origine a medicamentului. Ca stat membru de origine se poate menţiona o singură ţară.
3.2. Numărul autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului autorizat în statul membru UE de origine[8])
3.3. Procedura de autorizare a medicamentului în statul membru al UE de origine
Numărul procedurii de recunoaştere mutuală[9])/procedurii descentralizate[10])
Numărul procedurii naţionale[11])

---

[7]) Locul de eliberare a seriei trebuie să fie stabilit în SEE. Se pot enumera mai multe serii, după caz.

[8]) Acest număr se poate obţine dintr-o autorizaţie valabilă de punere pe piaţă emisă de autoritatea naţională competentă din statul membru al UE/SEE de origine.

[9]) Procedura de recunoaştere mutuală [conform prevederilor art. 28 (2) din Directiva 2001/83/CE].

[10]) Procedura descentralizată [conform prevederilor art. 28 (3) din Directiva 2001/83/CE].

[11]) Se va menţiona data primei autorizări, data reînnoirii APP, istoricul variaţiilor, baza legală de autorizare.

## DECLARAŢIE

Subsemnatul, deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că, în conformitate cu datele deţinute, toate informaţiile furnizate în prezenta cerere, anexele şi toate documentele ataşate sunt corecte şi complete.

Numele deţinătorului autorizaţiei propus (majuscule)

Semnătură/Semnături

.....

Funcţie

.....

Locul şi data

.....

**Anexa Nr. 1**
***la formularul de cerere de autorizare***

**Adresă de autorizare în scop de comunicare/semnare în numele deţinătorului autorizaţiei .....**

(Se completează numai în caz de necesitate.)

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul ....., autorizez prin prezenta, până la alte dispoziţii,

(numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei)

pe ....., cu adresa în ....., ca reprezentant

(numele persoanei de contact) (adresa de la birou a persoanei de contact)

al ..... şi în scopul efectuării următoarelor acţiuni (se bifează, după caz):

(numele deţinătorului autorizaţiei)

Comunicare cu privire la solicitări de informaţii suplimentare/clarificări ale informaţiilor furnizate

în formularele de cerere şi documentele transmise |_|

Semnarea documentelor în cursul procesului de autorizare, dacă este necesar |_|

Primirea autorizaţiei |_|

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| | ..... |
| | Numele (majuscule) persoanei autorizate în scop de comunicare/semnare (după caz) în numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura persoanei autorizate în scop de comunicare/semnare (după caz) în numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 2**
***la formularul de cerere de autorizare***

**Declaraţie privitoare la punerea unui medicament pe piaţă în România în baza autorizaţiei menţionate**

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, deţinător propus al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că:

- medicamentul care urmează să fie pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii, la orice moment al perioadei de valabilitate a autorizaţiei în cauză, este identic cu cel autorizat pentru punerea pe piaţă din .....
.....
(stat membru al UE) (statul membru al UE de origine)
în baza autorizaţiei de punere pe piaţă din statul membru respectiv;

- medicamentul care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii nu este autorizat prin procedură centralizată acordată conform prevederilor Regulamentului (CE) nr. 726/2004 şi nu provine din importul paralel al unui medicament autorizat prin procedură centralizată;

- medicamentul care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii nu este autorizat ca medicament din plante cu utilizare tradiţională în statul membru al UE de origine;

- medicamentul care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii nu provine din import paralel din statul membru al UE de origine;

- medicamentul care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii nu este autorizat în statul membru al UE de origine conform

prevederilor art. 126a al Directivei 2001/83/CE;

- sunt pe deplin conştient de obligaţiile care îmi revin conform prevederilor Legii nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi îmi asum îndeplinirea acestora şi respectarea termenilor şi condiţiilor prezentei autorizaţii;

- prospectul şi etichetarea medicamentului care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii vor fi elaborate în limba română, cu excepţia situaţiilor prevăzute la art. 5 alin. (2) din Normele de aplicare a prevederilor art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, referitoare la autorizarea punerii pe piaţă a unor medicamente necesare pe motive de sănătate publică, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.540/2021.

| | |
|---|---|
| ..... | ..... |
| Data | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| | ..... |
| | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 3**
***la formularul de cerere de autorizare***

**A. Declaraţia deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă privitor la documentaţia transmisă**

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:
Subsemnatul, deţinător propus al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că toate documentele prezentate, inclusiv rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), informaţiile privind etichetarea şi prospectul medicamentului care fac obiectul prezentei cereri sunt versiunile cele mai recente aprobate în
.....
(stat membru al UE) (statul membru al UE de origine).

| | |
|---|---|
| ..... | ..... |
| Data | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| | ..... |
| | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**B. Referitor la reetichetarea şi/sau reambalarea medicamentelor cu inscripţionare în limba română:**

Traducerea corectă a informaţiilor despre medicament
Subsemnatul declar prin prezenta că rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul (PL) şi etichetarea medicamentului care urmează a fi pus pe piaţa din România sunt o traducere corectă în limba engleză şi română a rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), prospectului şi informaţiilor privind etichetarea autorizate pentru acest
medicament în .....
(stat membru al UE) (statul membru al UE de origine).
Se ataşează versiunea originală redactată în limba statului membru al UE de origine, precum şi versiunile certificate/ legalizate ale traducerilor RCP, prospectului şi informaţiilor privind etichetarea.

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 4**
***la formularul de cerere de autorizare***

**Declaraţie a deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă cu privire la îndeplinirea obligaţiilor postautorizare**

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, deţinător propus al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că îmi voi îndeplini toate obligaţiile care îmi revin postautorizare, inclusiv notificarea către ANMDMR şi implementarea ulterioară a tuturor variaţiilor referitoare la calitate şi la informaţiile despre medicament aprobate în .....,

(statul membru al UE de origine)

precum şi raportarea reacţiilor adverse şi punerea în aplicare în România a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor referitoare la acest medicament. Declar totodată şi că mă angajez să pun în aplicare toate măsurile urgente de siguranţă concomitent în România şi în ..... şi că voi notifica imediat către

(statul membru al UE de origine)

ANMDMR toate defectele de calitate şi retragerile de serie/medicamente.

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 5**
***la formularul de cerere de autorizare***

**Documentele care se anexează formularului de cerere**

| | |
|---|---|
| 1. Dovada de stabilire a deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă în statul membru al UE de origine | ☐ |
| 2. Copie a autorizaţiei valabile de punere pe piaţă (APP)*) pentru medicamentul în cauză, eliberată de autoritatea competentă din statul membru al UE de origine, care să includă toate modificările aprobate prin variaţie, valide la momentul depunerii cererii. În cazul în care autorizaţia este redactată în altă limbă decât limba engleză se depune o traducere legalizată/certificată a APP în limba engleză şi/sau română | ☐ |
| 3. Versiunea cel mai recent aprobată a RCP-ului medicamentului autorizat în statul membru al UE de origine (copie pe suport electronic)<br>Traducerea legalizată/certificată a RCP-ului în limba engleză şi română (copie pe suport electronic) | ☐ |
| 4. Versiunea cel mai recent aprobată a prospectului medicamentului autorizat în statul membru al UE de origine (copie pe suport electronic)<br>Traducerea legalizată/certificată a prospectului în limba engleză şi română (copie pe suport electronic) | ☐ |
| 5. Versiunea cel mai recent aprobată a informaţiilor privind etichetarea (primară şi secundară) a medicamentului autorizat în statul membru (UE) de origine (copie pe suport electronic)<br>Traducerea legalizată/certificată a informaţiilor privind etichetarea (primară şi secundară) în limba engleză și română (copie pe suport electronic) | ☐ |

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul,.....,confirm prin prezenta autenticitatea copiei

(deţinător propus al autorizaţiei de punere pe piaţă)

autorizaţiei de punere pe piaţă depuse pentru medicamentul menţionat, în conformitate cu autorizaţia originală de punere pe piaţă pentru acelaşi medicament, emisă de către statul membru al UE de origine.

Numele deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă (majuscule) .....

Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă .....

Data

.....

_____

*) Declaraţia de autenticitate în ceea ce priveşte copia autorizaţiei de punere pe piaţă în vigoare în statul membru al UE de origine.

**Anexa Nr. 2**
***la norme***

**Formular de cerere/notificare primit la data de: .../.../...**

| |
|---|
| Formular de notificare a variaţiilor şi altor modificări de design şi inscripţionare referitoare la autorizaţiile de punere pe piaţă pentru un medicament necesar pe motive de sănătate publică, în conformitate cu art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, care transpune prevederile art. 126a din Directiva 2001/83/CE |

Anexele nr. 1 - 4 ale prezentului formular fac parte integrantă din acesta, după caz.

Formularele pot fi transmise prin intermediul Portalului european comun (CESP) sau prin depunerea de documente în format electronic indiferent de suport (CD/DVD)

Prezentul formular se depune numai referitor la variaţia termenilor autorizaţiei de punere pe piaţă, a informaţiilor despre medicament (Rezumatul caracteristicilor produsului, prospect şi informaţii privind etichetarea) şi a informaţiilor prezentate pentru autorizarea iniţială sau prelungirea autorizaţiei (conform detaliilor prezentate în formularul de notificare), precum şi pentru modificările de design şi inscripţionare a acestor medicamente.

Notificarea variaţiei/variaţiilor/modificării/modificărilor aprobate în statul membru UE[1]) ca urmare a acordării în România a unei autorizaţii pentru un medicament utilizat pentru rezolvarea unor nevoi speciale din motive de sănătate publică, în conformitate cu art. 883 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare

Denumirea medicamentului/medicamentelor*), forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, ....., în urma eliberării autorizaţiei/autorizaţiilor, prin prezenta

(deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă)

notific Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România cu privire la următoarea modificare/următoarele modificări în legătură cu medicamentul mai sus menţionat autorizat în România în baza autorizaţiei respective.

Declar că această modificare a fost aprobată/aceste modificări sunt deja aprobate în .....

(statul membru)

---

[1]) "Statul membru (UE) de origine" se referă la statul membru în care este autorizat medicamentul în cauză. În România, autorizaţia de punere pe piaţă în conformitate cu prevederile articolului 883 din Legea nr. 95/2006, republicată, se poate acorda exclusiv pentru medicamente care beneficiază de autorizaţie de punere pe piaţă valabilă în statul membru (UE) de origine. Medicamentul pus pe piaţă în România trebuie să fie acelaşi cu cel autorizat care urmează a fi pus pe piaţă în statul membru respectiv.

*) În situaţia în care variaţia/variaţiile/modificarea/modificările notificate la autoritatea competentă privesc mai multe medicamente se ataşează Lista medicamentelor şi numerele autorizaţiilor corespunzătoare.

N.B. Către ANMDMR se transmit numai tipurile de variaţii/modificări la care se face referire în prezenta notificare.

A. Variaţia/Modificarea vizează informaţiile despre medicament (Se completează, după caz.)

DA |_| NU |_|

Dacă DA, precizaţi domeniul vizat (se bifează următoarele, după caz; se ataşează documentele justificative corespunzătoare, actualizate, după caz).

Rezumatul caracteristicilor produsului |_|

Prospectul |_|

Informaţiile privind etichetarea (primară şi/sau secundară) |_|

(Se ataşează aprobarea variaţiei/aprobarea notificării/confirmarea de aprobare sau o copie a APP reînnoite eliberate de autoritatea naţională competentă din statul membru de origine, după caz.)

(Se ataşează versiunea revizuită a informaţiilor despre medicament, după caz.)

B. Variaţia/Modificarea vizează detalii ale autorizaţiei în România (se completează, după caz)

DA |_| NU |_|

Dacă DA, precizaţi aspectul vizat (se bifează următoarele, după caz; se ataşează documentele justificative corespunzătoare, actualizate, după caz)

1. Numărul autorizaţiei/autorizaţiilor de punere pe piaţă[2]) în statul membru (UE) de origine |_|

---

[2]) Acest număr se poate obţine dintr-o autorizaţie valabilă de punere pe piaţă emisă de autoritatea naţională competentă din statul membru al UE de origine.

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

(Se transmite aprobarea schimbării numărului autorizaţiei de punere pe piaţă din partea autorităţii naţionale competente din statul membru de origine. N.B. Medicamentul trebuie să fie acelaşi cu cel aprobat anterior, iar modificarea

numărului autorizaţiei de punere pe piaţă constituie o consecinţă a altei modificări aprobate în statul membru de origine.)

(Se ataşează versiunea revizuită a informaţiilor despre medicament, după caz.)

2. Datele de identificare ale deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă (nume, adresă, informaţii de contact) pentru medicamentul din ţara de origine din UE |_|

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

a) Modificarea datelor de identificare ale deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă pentru medicamentul respectiv în statul membru de origine, ca urmare a unei variaţii în statul membru de origine (de exemplu, schimbarea numelui şi/sau adresei, în cazul în care schimbarea nu constituie schimbarea persoanei juridice, adică nu este un transfer), în cazul în care deţinătorul autorizaţiei respective de punere pe piaţă în România poate fi sau nu deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentul autorizat în ţara de origine.

DA |_| NU |_|

(Se transmite aprobarea schimbării numărului autorizaţiei de punere pe piaţă din partea autorităţii naţionale competente din statul membru de origine, după caz.)

[Se transmite un document oficial emis de un organism oficial competent în care să se menţioneze noul nume sau noua adresă (dovada de funcţionare).]

(Se ataşează versiunea revizuită a informaţiilor despre medicament, după caz.)

b) Modificarea datelor de identificare ale deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă pentru medicamentul respectiv în statul membru de origine, ca urmare a unui transfer de autorizaţie de punere pe piaţă (schimbarea persoanei juridice) în statul membru de origine, în cazul în care deţinătorul autorizaţiei respective de punere pe piaţă în România poate fi sau nu deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentul autorizat în ţara de origine.

DA |_| NU |_|

(Se transmite aprobarea schimbării persoanei juridice din partea autorităţii naţionale competente din statul membru de origine, după caz.)

[Se transmite şi un document oficial referitor la înfiinţarea noii persoane juridice (dovada de înfiinţare).]

(Se ataşează versiunea revizuită a informaţiilor despre medicament, după caz.)

3. Datele de identificare ale deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă[3]) [persoana responsabilă de punerea medicamentului pe piaţă în România, deţinătoare a unei autorizaţii în conformitate cu art. 883 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare (nume, adresă şi date de contact)] |_|

[3]) Deţinătorul de autorizaţie trebuie să fie stabilit într-un stat membru UE.

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

N.B. Se acceptă schimbarea deţinătorului autorizaţiei, ca urmare a modificărilor care vizează deţinătorul de autorizaţie de punere pe piaţă (indiferent dacă este un transfer, care implică schimbarea persoanei juridice, sau dacă este o schimbare de nume şi/sau adresă a aceleiaşi persoane juridice) pentru medicamentul din statul de origine. În astfel de situaţii se prezintă documentaţia relevantă menţionată mai sus, corespunzător pct. 2 lit. a) şi b).

N.B. Schimbarea deţinătorului autorizaţiei în cazurile în care acesta nu este şi deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentul autorizat în statul membru de origine se poate accepta numai în condiţiile unei modificări de nume şi/sau adresă a deţinătorului de autorizaţie, fără schimbarea persoanei juridice deţinătoare de autorizaţie. [Se transmite un document oficial emis de un organism oficial competent în care să se menţioneze noul nume sau noua adresă (dovada de funcţionare).]

4. Modificări (adăugare, ştergere, înlocuire) care privesc locul/locurile de fabricaţie unde se efectuează eliberarea seriei*) (nume, adresă şi date de contact) |_|

---

*) Fabricantul autorizat/Fabricanţii autorizaţi responsabil/responsabili de eliberarea seriei[4]) în UE, în conformitate cu prevederile art. 755 şi 769 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pentru medicamentul care urmează să fie pus pe piaţa din România [trebuie să fie deja autorizat ca locul din UE pentru eliberarea seriei în statul membru (ţara de origine)].

[4]) Locurile de eliberare a seriilor trebuie să fie în UE/SEE. Se pot enumera mai mult de un loc pentru eliberarea seriei, după caz.

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

(Se transmite aprobarea variaţiei/aprobarea notificării/confirmarea de aprobare sau o copie a APP reînnoite eliberate de autoritatea naţională competentă din statul membru de origine, după caz.)

(Se ataşează versiunea revizuită a informaţiilor despre medicament, după caz.)

5. Schimbarea denumirii medicamentului în statul membru de origine |_|

(Se transmite aprobarea schimbării denumirii medicamentului din partea autorităţii naţionale competente din statul membru de origine.)

(Se ataşează versiunea revizuită a informaţiilor despre medicament.)

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

C. Variaţia/Modificarea vizează mărimile de ambalaj şi/sau sistemul de închidere a recipientului

DA |_| NU |_|

Dacă DA, precizaţi aspectul vizat (se bifează şi se completează următoarele, după caz).

Mărimile de ambalaj |_|

Sistemul de închidere a recipientului |_|

a) În cazul modificărilor care privesc mărimile de ambalaj şi sistemele de închidere a recipientului, deja aprobate în statul membru de origine ca urmare a unei variaţii, se precizează şi se transmit următoarele documente:

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

(Se transmite aprobarea modificării/modificărilor mărimilor de ambalaj şi/sau sistem de închidere a recipientului emisă de autoritatea naţională competentă din statul membru de origine.)

(Se transmite versiunea revizuită a informaţiilor despre medicament aprobată în statul membru de origine.)

b) În cazul introducerii unor noi mărimi de ambalaj şi sisteme de închidere a recipientului, deja aprobate în statul membru de origine, dar care nu au fost depuse/notificate anterior în România, se enumeră mai jos.

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

(Se transmit informaţiile privind etichetarea secundară şi primară pentru tipurile de ambalaj adăugate şi netransmise anterior către ANMDMR; informaţiile respective privind etichetarea trebuie să deţină aprobarea anterioară a statului membru de origine.)

D. Modificarea vizează alte aspecte dintre cele prezentate în formularul de cerere de autorizare original (se completează, după caz)

DA |_| NU |_|

Dacă DA, se precizează aspectul vizat (se bifează şi se completează următoarele, după caz).

Persoana din UE (nume, adresă şi date de contact) responsabilă pentru raportarea reacţiilor adverse şi punere în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului pentru medicamentul autorizat în România (trebuie să fie stabilită şi să activeze în UE)[5]).

[5]) În sensul prezentei cereri, persoana din UE/SEE responsabilă de raportarea reacţiilor adverse şi punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului "este stabilită" la locul de domiciliu, la locul în care poate fi urmărită, localizată, identificată în asociere cu toate obligaţiile legale şi contractuale ale acesteia, indiferent dacă se află sau nu în proprietatea acesteia sau dacă locuieşte permanent sau temporar.

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

Eliberarea oficială a seriei pentru produse din sânge şi vaccinuri: date de identificare ale OMCL (Laboratorul Oficial de Control al Medicamentului) sau ale unui laborator desemnat în scopul eliberării oficiale a seriei [conform art. 857 alin. (1), art. 861, art. 862 şi art. 863 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare].

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

Persoana de contact din UE (nume, adresă şi date de contact permanent) pentru reclamaţii de calitate şi retragere de medicamente

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

Reprezentantul local al deţinătorului autorizaţiei (nume, adresă şi date de contact)

| Prezent | Propus |
|---|---|
| | |

## DECLARAŢIE

Subsemnatul declar prin prezenta că, în conformitate cu datele deţinute, toate informaţiile furnizate în prezenta cerere, anexele şi toate documentele ataşate sunt corecte şi complete.

Numele deţinătorului autorizaţiei (majuscule)
.....
Semnătură/Semnături
.....
Funcţie
.....
Locul şi data
.....

Dacă este cazul, persoana/compania autorizată pentru comunicare cu ANMDMR/semnare, în numele deţinătorului autorizaţiei şi/sau pentru primirea documentului/documentelor de autorizare conform prezentei cereri şi în cursul procesului de evaluare a cererii

[Dacă este cazul, se completează această secţiune şi se furnizează o scrisoare corespunzătoare de autorizare pentru comunicarea cu ANMDMR/semnare, în numele deţinătorului autorizaţiei/primire a documentului/documentelor de autorizare (se include, după caz).]

Nume .....
Adresă .....
Nr. de telefon .....
Nr. de fax .....
E-mail .....

**Anexa Nr. 1**
***la formularul de cerere/notificare***

**Declaraţie pentru punerea unui medicament pe piaţa din România pe baza autorizaţiei menţionate**

Denumirea medicamentului/medicamentelor, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că:

- Medicamentul care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii, la orice moment al perioadei de valabilitate a autorizaţiei în cauză, este acelaşi medicament ca şi cel autorizat pentru punerea pe piaţa din ..... în baza unei autorizaţii de punere pe piaţă din statul membru
(statul membru al UE) (statul membru UE de origine)
respectiv.

- Medicamentul care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii nu provine din import paralel din statul membru UE de origine.

Subsemnatul sunt pe deplin conştient de obligaţiile care îmi revin conform prevederilor Legii nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi îmi asum îndeplinirea acestora şi respectarea termenilor şi condiţiilor prezentei autorizaţii.

Prospectul şi informaţiile privind etichetarea medicamentului care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii vor fi elaborate în limba română (cu excepţia medicamentelor destinate circuitului închis).

Toate documentele prezentate, inclusiv rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), informaţiile privind etichetarea şi prospectul medicamentului care face obiectul prezentei cereri sunt versiunile cele mai recente aprobate în statul membru UE de origine ..... .
(statul membru UE de origine)

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 2**
***la formularul de cerere/notificare***

**(Referitor la reetichetarea şi/sau reambalarea medicamentelor cu inscripţionare în limba română)**

Denumirea medicamentului/medicamentelor, forma farmaceutică şi concentraţia:
Traducerea corectă a informaţiilor despre medicament

Subsemnatul, deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul şi informaţiile privind etichetarea medicamentului care urmează a fi pus pe piaţa din România sunt o traducere corectă în limba română a rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), prospectului (PL)
şi etichetării autorizate pentru acest medicament în statul membru UE de origine .....

(statul membru UE de origine)

Se ataşează versiunea originală redactată în limba statului membru UE de origine, precum şi versiunile certificate/legalizate ale traducerilor RCP, prospectului şi informaţiilor privind etichetarea.

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 3**
***la formularul de cerere/notificare***

## Angajamentul deţinătorului autorizaţiei cu privire la îndeplinirea obligaţiilor postautorizare

Denumirea medicamentului/medicamentelor, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că îmi voi îndeplini toate obligaţiile care îmi revin postautorizare, inclusiv notificarea către ANMDMR şi implementarea ulterioară a tuturor variaţiilor referitoare la informaţiile despre medicament aprobate în ....., precum şi raportarea reacţiilor adverse

(statul membru UE)

şi punerea în aplicare în România a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor referitoare la acest medicament. Declar totodată şi că mă angajez să pun în aplicare toate măsurile urgente de siguranţă concomitent în România şi în ..... şi că voi notifica imediat către ANMDMR toate defectele de calitate şi retragerile de

(statul membru UE)

serie/medicamente.

.....
Numele (majuscule) deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

..... .....
Data Semnătura deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

**Anexa Nr. 4**
***la formularul de cerere/notificare***

**Documentele care se anexează formularului de cerere (după caz, conform variaţiei/variaţiilor/modificării/modificărilor în cauză)**

N.B. Se transmite o traducere legalizată/certificată a documentelor relevante în limba engleză şi/sau română.

| | |
|---|---|
| 1. Aprobarea variaţiei/Aprobarea notificării/Confirmarea de aprobare sau o copie a APP reînnoite eliberate de autoritatea naţională competentă din statul membru de origine, după caz. | ☐ |
| 2. În cazul variaţiilor asociate cu denumirea şi/sau adresa deţinătorului de autorizaţie de punere pe piaţă a medicamentului în statul membru de origine (UE), împreună cu aprobarea variaţiei din partea autorităţii naţionale competente din ţara de origine, este necesar un document oficial emis de un organism oficial competent, în care să se menţioneze numele nou sau noua adresă. | ☐ |
| 3. În cazul schimbării deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului în statul membru de origine (UE) ca persoană juridică, dovada de stabilire a noii entităţi juridice (noul DAPP) într-un stat membru (UE) | ☐ |
| 4. În cazul schimbării persoanei juridice a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicament în statul membru de origine UE, copie a autorizaţiei valabile de punere pe piaţă*) pentru medicamentul în cauză sau aprobarea schimbării persoanei juridice deţinătoare a APP de către autoritatea competentă din statul membru (UE) de origine | ☐ |
| 5. În cazul modificării informaţiilor despre medicament: versiunea cea mai recent aprobată a rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) al medicamentului autorizat în statul membru UE de origine (copie pe suport electronic) | ☐ |
| 6. Versiunea cel mai recent aprobată a prospectului medicamentului autorizat în statul membru UE de origine (copie pe suport electronic) | ☐ |
| 7. Versiunea cel mai recent aprobată a Informaţiilor privind etichetarea (primară şi secundară) medicamentului autorizat în statul membru UE de origine (copie pe suport electronic) | ☐ |
| 8. Adresă de autorizare (dacă este cazul) pentru comunicarea cu ANMDMR/semnarea în numele deţinătorului autorizaţiei şi/sau primirea documentului/documentelor de autorizare (cu detalii în funcţie de relevanţă şi caz) | ☐ |
| 9. În cazul schimbării de nume şi/sau adresă a deţinătorului autorizaţiei pentru medicamentul care urmează să fie pus pe piaţa din România, în conformitate cu prevederile art. 883 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, când acesta nu este deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentul din statul membru de origine, se prezintă un document oficial de la un organism oficial relevant în care să se menţioneze | ☐ |

| | |
|---|---|
| numele nou sau noua adresă. | |

Denumirea medicamentului/medicamentelor, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, ....., confirm prin prezenta autenticitatea copiei autorizaţiei

(deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă)

de punere pe piaţă depuse pentru medicamentul menţionat, în conformitate cu autorizaţia originală de punere pe piaţă pentru acelaşi medicament, emisă de către statul membru UE de origine.

Numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă (majuscule) .....

Semnătura deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă .....

Data .....

_____

*) Declaraţia de autenticitate privitoare la copia autorizaţiei de punere pe piaţă în vigoare în statul membru UE de origine.

**Anexa Nr. 3**
***la norme***

**Formular de cerere de prelungire primit la data de: ...../...../**

| |
|---|
| Prelungirea autorizaţiei de punere pe piaţă pentru un medicament necesar pe motive de sănătate publică conform prevederilor art. 883 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, care transpune prevederile art. 126a din Directiva 2001/83/CE<br><br>***FORMULAR DE CERERE DE PRELUNGIRE A AUTORIZAŢIEI*** |

Anexele nr. 1 - 5 ale prezentului formular fac parte integrantă din acesta, după caz.

Pentru prelungirea autorizaţiei: se indică numărul acesteia:...../...../

Pentru fiecare medicament, fiecare concentraţie şi fiecare formă farmaceutică se depune un formular separat de cerere.

Formularele pot fi transmise prin intermediul Portalului european comun (CESP) sau prin depunerea de documente în format electronic indiferent de suport (de exemplu, CD/DVD).

1. Informaţii despre medicament

1.1.a) Denumirea comercială (inventată) a medicamentului

b) Forma farmaceutică[1])

c) Concentraţia/Concentraţiile substanţei/substanţelor active

d) Calea/Căile de administrare[2])

---

[1]) Se utilizează lista curentă a Termenilor standard - EDQM/Farmacopeea Europeană.

[2]) Se utilizează lista curentă a Termenilor standard - EDQM/Farmacopeea Europeană.

1.2. Substanţe active şi excipienţi[3])

| Substanţa activă/Substanţele active | Cantitatea de substanţă activă/<br>substanţe active pe unitate de doză | Referinţă/Monografie/Standard |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |

| Denumirea excipientului/excipienţilor | Cantitatea per unitate de doză | Referinţă/Monografie/Standard |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |

[3]) Pentru fiecare substanţă activă şi excipient se specifică un singur nume, în următoarea ordine de prioritate: DCI, Ph. Eur., Farmacopeea britanică, orice alte farmacopei naţionale din statul membru (UE/SEE), denumirea comună, denumirea ştiinţifică. Substanţa activă trebuie declarată conform DCI recomandat, însoţită de sarea sau forma hidratată, dacă este cazul [pentru mai multe detalii, se consultă Ghidul pentru solicitanţi (***Notice to Applicants***) privitor la rezumatul caracteristicilor produsului].

1.3. Grupa farmacoterapeutică (conform codului ATC curent)

Cod ATC:

Grupa farmacoterapeutică:

1.4. Recipient, sistem de închidere şi dispozitiv/dispozitive de administrare[4]) ale medicamentului propus spre punere pe piaţă în România (inclusiv descrierea materialelor de fabricaţie)

1.5. Pentru fiecare tip de ambalaj se indică dimensiunea/dimensiunile propusă/propuse spre punere pe piaţă în România.

1.6. Statutul legal: (clasificare conform art. 699 pct. 21 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare)

Eliberat pe bază de prescripţie medicală

Eliberat fără prescripţie medicală

Informaţii suplimentare prelungire:

Numărul autorizaţiei: ...../...../.....

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

Nume (Compania) .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

2. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă/Persoane de contact/Fabricanţi

2.1. Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentul autorizat în statul membru al UE de origine[5])

Nume (Compania) .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

2.2. Deţinătorul propus al autorizaţiei de punere pe piaţă[6]) responsabil de punerea medicamentului pe piaţă în România

Nume .....

Adresă .....
Număr de telefon .....
Număr de fax .....
E-mail .....
Se ataşează dovada existenţei sediului solicitantului în România sau UE.

2.3. Persoana/Compania autorizată pentru comunicarea cu Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România în timpul procedurii de prelungire/pentru semnare,
în numele deţinătorului autorizaţiei (anexa nr. 1) (după caz)
Nume (Compania) .....
Adresă .....
Număr de telefon .....
Număr de fax .....
E-mail .....
Dacă diferă de pct. 2.2, se ataşează împuternicirea.

2.4. Persoana din UE (nume, adresă şi date de contact) responsabilă pentru raportarea reacţiilor adverse şi punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului pentru medicamentul autorizat în România (trebuie să fie stabilită şi să activeze în UE)[7])
Nume .....
Adresă .....
Număr de telefon .....
Număr de fax .....
E-mail .....

2.5. Eliberarea oficială a seriei pentru produse din sânge şi vaccinuri: date de identificare ale OMCL (Laboratorul Oficial de Control al Medicamentului) sau ale unui laborator desemnat în scopul eliberării oficiale a seriei [conform art. 857 alin. (1), art. 861, art. 862 şi art. 863 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare]
Nume .....
Adresă .....
Număr de telefon .....
Număr de fax .....
E-mail .....

2.6. Fabricantul autorizat/Fabricanţii autorizaţi responsabil/responsabili de eliberarea seriei[8]) în UE, în conformitate cu prevederile art. 755 şi 769 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pentru medicamentul care urmează să fie pus pe piaţa din România [trebuie să fie deja autorizat ca locul din UE pentru eliberarea seriei în statul membru (ţara de origine)]
Nume .....
Adresă .....
Număr de telefon .....
Număr de fax .....
E-mail .....

2.7. Persoana de contact din UE (nume, adresă şi date de contact permanent)

responsabilă de reclamaţiile referitoare la produs şi rechemări

Nume .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

2.8. Reprezentantul local al deţinătorului autorizaţiei

Nume .....

Adresă .....

Număr de telefon .....

Număr de fax .....

E-mail .....

3. Informaţii despre medicament conform autorizaţiei din statul membru UE de origine

3.1. Statul membru al UE de origine a medicamentului. Ca stat membru de origine se poate menţiona o singură ţară.

3.2. Numărul autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului autorizat în statul membru UE de origine[9])

3.3. Procedura de autorizare a medicamentului în statul membru al UE de origine

Numărul procedurii de recunoaştere mutuală[10])/procedurii descentralizate[11])

Numărul procedurii naţionale[12])

---

[4]) Se utilizează lista curentă a Termenilor standard - EDQM/Farmacopeea Europeană.

[5]) "Statul membru al UE/SEE de origine" se referă la statul membru în care este autorizat medicamentul în cauză. În România, autorizaţia de punere pe piaţă în conformitate cu prevederile articolului 126 (a) din Directiva 2001/83/CE se poate acorda exclusiv pentru medicamente care beneficiază de autorizaţie de punere pe piaţă valabilă în statul membru al UE/SEE de origine. Medicamentul pus pe piaţă în România trebuie să fie identic cu cel autorizat de punere pe piaţă în statul membru respectiv.

[6]) Deţinătorul de autorizaţie trebuie să fie stabilit într-un stat membru al UE/SEE.

[7]) În sensul prezentei cereri, persoana din UE/SEE responsabilă de raportarea reacţiilor adverse şi punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului "este stabilită" la locul de domiciliu, la locul în care poate fi urmărită, localizată, identificată în asociere cu toate obligaţiile legale şi contractuale ale acesteia, indiferent dacă se află sau nu în proprietatea acesteia sau dacă locuieşte permanent sau temporar.

[8]) Locul de eliberare a seriei trebuie să fie stabilit în UE/SEE. Se pot enumera mai multe serii, după caz.

[9]) Acest număr se poate obţine dintr-o autorizaţie valabilă de punere pe piaţă emisă de autoritatea naţională competentă din statul membru al UE/SEE de origine.

[10]) Procedura de recunoaştere mutuală [conform prevederilor art. 28(2) din Directiva 2001/83/CE].

[11]) Procedura descentralizată [conform prevederilor art. 28(3) din Directiva

2001/83/CE].

[12]) Se vor menţiona data primei autorizări, data prelungirii APP, istoricul variaţiilor, baza legală de autorizare.

## DECLARAŢIE

Subsemnatul, deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că, în conformitate cu datele deţinute, toate informaţiile furnizate în prezenta cerere, anexele şi toate documentele ataşate sunt corecte şi complete.

Numele deţinătorului autorizaţiei propus (majuscule)
.....
Semnătură/Semnături
.....
Funcţie
.....
Locul şi data
.....

**Anexa Nr. 1**
***la formularul de cerere de prelungire a autorizaţiei***

**Adresă de autorizare în scop de comunicare/semnare în numele deţinătorului autorizaţiei** .....

(Se completează numai în caz de necesitate.)

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, ....., autorizez prin prezenta, până la alte dispoziţii, pe

(numele şi adresa deţinătorului autorizaţiei)

....., cu adresa în ....., ca reprezentant

(numele persoanei de contact) (adresa de la birou a persoanei de contact)

al ..... şi în scopul efectuării următoarelor acţiuni (se bifează, după caz):

(numele deţinătorului autorizaţiei)

Comunicare cu privire la solicitări de informaţii suplimentare/clarificări ale informaţiilor furnizate în formularele de cerere şi documentele transmise |_|

Semnarea documentelor în cursului procesului de autorizare, dacă este necesar |_|

Primirea autorizaţiei |_|

.....
Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă

.....
..... Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă

Data

.....
Numele (majuscule) persoanei autorizate în scop de comunicare/semnare (după caz) în numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

.....
..... Semnătura persoanei autorizate în scop de comunicare/semnare (după caz) în numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă

Data

**Anexa Nr. 2**
***la formularul de cerere de prelungire a autorizaţiei***

## Declaraţie privitoare la punerea unui medicament pe piaţă în România în baza autorizaţiei menţionate

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, deţinător propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că:

- medicamentul care urmează a fi pus pe piaţa din România în baza respectivei autorizaţii, la orice moment al perioadei de valabilitate a prelungirii autorizaţiei în cauză, este identic cu cel autorizat pentru punerea pe piaţa
din ..... în baza autorizaţiei de punere pe piaţă din statul membru respectiv;
(stat membru al) (statul membru de origine)

- sunt pe deplin conştient de obligaţiile care îmi revin conform prevederilor Legii 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi îmi asum îndeplinirea acestora şi respectarea termenilor şi condiţiilor prezentei autorizaţii.

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 3**
***la formularul de cerere de prelungire a autorizaţiei***

**A. Declaraţia deţinătorului propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă privitor la documentaţia transmisă**

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, deţinător propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că toate documentele prezentate, inclusiv rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), informaţiile privind etichetarea şi prospectul medicamentului care face obiectul prezentei cereri sunt versiunile cele mai recente aprobate în .....
(stat membru al UE) (statul membru UE de origine)

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**B. Referitor la reetichetarea şi/sau reambalarea medicamentelor cu inscripţionare în limba română:**

Subsemnatul declar prin prezenta că rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul (PL) şi etichetarea medicamentului care urmează a fi pus pe piaţa din România sunt o traducere corectă în limba engleză şi română a rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), prospectului şi informaţiilor privind etichetarea autorizate pentru acest medicament în .....
(stat membru al UE) (statul membru UE de origine)

Se ataşează versiunea originală redactată în limba statului membru UE de origine, precum şi versiunile certificate/legalizate ale traducerilor RCP, prospectului şi informaţiilor privind etichetarea.

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 4**
***la formularul de cerere de prelungire a autorizaţiei***

**Declaraţie a deţinătorului propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă cu privire la îndeplinirea obligaţiilor postautorizare**

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:

Subsemnatul, deţinător propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă, declar prin prezenta că îmi voi îndeplini toate obligaţiile care îmi revin post-prelungire autorizare, inclusiv notificarea către ANMDMR şi implementarea ulterioară a tuturor variaţiilor referitoare la calitate şi la informaţiile despre medicament aprobate în .....,

(statul membru UE de origine)

precum şi raportarea reacţiilor adverse şi punerea în aplicare în România a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor referitoare la acest medicament. Declar totodată şi că mă angajez să pun în aplicare toate măsurile urgente de siguranţă concomitent în România şi în ..... şi că voi notifica imediat către ANMDMR

(statul membru UE de origine)

toate defectele de calitate şi retragerile de serie/medicamente.

| | |
|---|---|
| | ..... |
| | Numele (majuscule) deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |
| ..... | ..... |
| Data | Semnătura deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă |

**Anexa Nr. 5**
***la formularul de cerere de prelungire a autorizaţiei***

## Documentele care se anexează formularului de cerere

| | |
|---|---|
| 1. Dovada de stabilire a deţinătorului propus al autorizaţiei de punere pe piaţă în statul membru al UE de origine | ☐ |
| 2. Copie a autorizaţiei valabile de punere pe piaţă (APP)*) pentru medicamentul în cauză, eliberată de autoritatea competentă din statul membru al UE de origine, care să includă toate modificările aprobate prin variaţie, valide la momentul depunerii cererii. În cazul în care autorizaţia este redactată în altă limbă decât limba engleză se depune o traducere legalizată/certificată a APP în limba engleză şi/sau română | ☐ |
| 3. Versiunea cel mai recent aprobată a RCP-ului medicamentului autorizat în statul membru al UE de origine (copie pe suport electronic)<br>a) traducerea legalizată/certificată a RCP-ului în limba engleză şi română (copie pe suport electronic) | ☐ |
| 4. Versiunea cel mai recent aprobată a prospectului medicamentului autorizat în statul membru al UE de origine (copie pe suport electronic)<br>a) traducerea legalizată/certificată a prospectului în limba engleză şi română (copie pe suport electronic) | ☐ |
| 5. Versiunea cel mai recent aprobată a informaţiilor privind etichetarea (primară şi secundară) a medicamentului autorizat în statul membru (UE) de origine (copie pe suport electronic)<br>a) traducerea legalizată/certificată a informaţiilor privind etichetarea (primară şi secundară) în limba engleză şi română (copie pe suport electronic) | ☐ |

*) Declaraţia de autenticitate în ceea ce priveşte copia autorizaţiei de punere pe piaţă în vigoare în statul membru al UE de origine.

Numele medicamentului, forma farmaceutică şi concentraţia:
Subsemnatul, ....., confirm prin prezenta autenticitatea copiei
(deţinător propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă)
autorizaţiei de punere pe piaţă depuse pentru medicamentul menţionat, în conformitate cu autorizaţia originală de punere pe piaţă pentru acelaşi medicament, emisă de către statul membru al UE de origine.

Numele deţinătorului propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă (majuscule) .....
Semnătura deţinătorului propus al prelungirii autorizaţiei de punere pe piaţă .....

Data .....

**Ministerul Sănătăţii Nr. 1.667 din 25 august 2021**
**Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 813 din 27 august 2021**

# ORDIN
## privind modificarea şi completarea anexelor nr. 1 şi 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora*)

**Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 840 bis din 2 septembrie 2021**

*) Ordinul nr. 1.667/813/2021 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 840 din 2 septembrie 2021 şi este reprodus şi în acest număr bis.

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 7.724 din 24.08.2021 al Direcţiei generale asistenţă medicală, medicină de urgenţă şi programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. DG 2.425 din 27.08.2021 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispoziţiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, şi al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de

Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii şi preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:**

**Art. I -** Anexele nr. 1 şi 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 şi 474 bis din 6 mai 2021, se modifică şi se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

Ministrul sănătăţii,
**Ioana Mihăilă**

p. Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,
**Călin Gheorghe Fechete**

**Anexă**

## MODIFICĂRI ŞI COMPLETĂRI
## la anexele nr. 1 şi nr. 2 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021

**1. La anexa nr. 1, în tabel, după poziţia 272 se introduc patru noi poziţii, poziţiile 273 - 276, cu următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|---|---|---|
| 273 | N07XX07 | FAMPRIDINE |
| 274 | B01AF03 | EDOXABANUM |
| 275 | C10AX13 | EVOLOCUMAB |
| 276 | L02BB05 | APALUTAMIDUM |

**2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 59 cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 59 cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM**

**I. Indicaţii:**

1. Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului. Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente, insuficienţă cardiacă (NYHA ≥ II), hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabet zaharat. Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum

**II. Criterii de includere:**

Indicaţia 1: Toţi pacienţii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere.

Indicaţia 2: - Pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente, insuficienţă cardiacă (NYHA ≥ II), hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabet zaharat

**III. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanţa activă;
- pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);
- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;
- pacienţi cu insuficienţă hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puţin 2 ori decât limita normală;
- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;
- copii şi adolescenţi;
- sarcina şi alăptarea;
- leziuni sau afecţiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceraţii gastrointestinale curente sau recente, prezenţa unei formaţiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenţii chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracţionate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivaţi heparinici, anticoagulante orale, cu excepţia cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menţine funcţional cateterul venos central sau cateterul arterial;
- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;
- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;
- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);
- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.

**IV. Tratament:**

**Doze:**

**1) Pentru indicaţia 1**

Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie iniţiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1 - 4 ore de la finalizarea operaţiei, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

- pacienţi cu insuficienţă renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min.);
- pacienţi cu vârsta de peste 75 ani;
- pacienţi ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

**2) Pentru indicaţia 2**

Doza recomandată este de 300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de 2 ori pe zi.

La pacienţi cu vârsta peste 80 de ani şi cei cărora li se administrează concomitent verapamil, doza zilnică este de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi.

La pacienţii cu vârstă între 75 şi 80 ani, cei cu insuficienţă renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min), cei cu gastrită, esofagită, boală de reflux gastroesofagian, sau risc crescut de sângerare, doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic şi a riscului de sângerare.

Durata tratamentului: Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.

**Monitorizarea tratamentului:**

- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ş.a.);
- se vor urmări cu atenţie eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei şi hematocritului).

**V. Modificarea schemei de tratament anticoagulant pentru indicaţia 2**

1) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral: Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze şi schimbarea de la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral

2) De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat: Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt iar administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0 - 2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu heparină nefracţionată (HNF) administrată intravenos)

3) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la antagonişti ai vitaminei K (AVK): Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

- la un ClCr ≥ 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat
- la un ClCr între 30 şi 50 ml/min administrarea AVK trebuie începută cu 2 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

**VI. Criterii de oprire a tratamentului**

Atunci când apar sângerări, cu anemie şi implicit scăderea hemoglobinei

**VII. Prescriptori**

Pentru indicaţia 1 : medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie.

Pentru indicaţia 2: medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

**3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS**

**Indicaţii:**

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

***Indicaţia 2:*** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienţi adulţi cu cardiomiopatie (ATTR-CM)

**Posologie şi monitorizare:**

***Pentru indicaţia 1*** - Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

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

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

***Pentru indicaţia 2*** - Tratamentul se iniţiază sub supravegherea unui medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu cardiomiopatie determinate de amiloidoza cu transtiretină (CM-ATTR).

Doză : 61 mg o dată pe zi, administrată oral

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

**PRESCRIERE:**

***Pentru indicaţia 1***

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

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuieşte bolnavul. Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va

trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.

***Pentru indicaţia 2***

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

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

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

***Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR*** va include date pozitive la cel puţin una din investigaţiile următoare :

- scintigrafie cu bifosfonaţi (captare miocardică de gradul 2 sau 3),
- evaluare histologică (biopsie) din ţesuturi unde amiloidul poate fi identificat,
- testare genetică cu secvenţierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau *wild type*). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor şi a dozării lanţurilor uşoare kappa şi lambda la nivel plasmatic şi/sau urinar şi consult hematologic.

Dacă scintigrafia cu bifosfonaţi pozitivă grad 2 sau 3 este însoţită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă şi medici hematologi.

***Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR*** se stabileşte prin cel puţin două din următoarele:

- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereţi ventriculari stângi minim 12 mm, disfuncţie sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),
- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tadivă (Erată G&G: tardivă) contrast difuză subendocardică sau cirumferenţială (Erată G&G: circumferenţială), kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),
- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonaţi.

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

Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuieşte pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică şi paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a iniţiat tratamentul.

**Grupe speciale de pacienţi**

1. ***Copii şi adolescenţi*** : nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenţi

2. ***Vârstnici*** : nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcţie de vârstă ;

3. ***Femei de vârstă fertilă*** : nu există date de siguranţă în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum şi o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit.

4. ***Insuficienţă hepatică şi renală :*** Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.

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

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM**

**1. CANCERUL PULMONAR**

**I. Indicaţii**

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR şi ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

2. În asociere cu *pemetrexed* şi *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 mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.

3. În asociere cu *carboplatină* şi *paclitaxel* sau *nab-paclitaxel*, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.

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

**II. Criterii de includere:**

• ***în monoterapie***: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic şi PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50% confirmat , efectuat printr-o testare validată

• ***În asociere cu Pemetrexed şi 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 absenta mutaţiilor EGFR sau ALK şi independent de scorul PD-L1 .

- Pacienţii aflaţi în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non epidermoid, metastatic, cu ***expresia PDL 1 ≥ 50%***, sunt eligibili, în egala măsura, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât şi pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparaţie directa între cele doua strategii; datele individuale prezentate nu arata diferenţe semnificative între cele doua protocoale, din punct de vedere al eficacităţii).

- Alegerea tratamentului la aceşti pacienţi trebuie să fie ghidata de profilul de siguranţă, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia

• ***În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel***, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0 - 2

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţii

• sarcina şi alăptare

• mutaţii prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR şi ALK la pacienţi diagnosticaţi cu *carcinom epidermoid*, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IV

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**Doza:**

• ***Doza recomandată de pembrolizumab*** la adulţi 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 şi în

asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.

• ***Protocoalele de chimioterapie*** asociate ***(pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nabpaclitaxel + carboplatin)*** sunt cele standard ***(ca doze şi ritm de administrare)***

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

**Modificarea dozei:**

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab ***poate fi amânată*** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei 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 recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

**Grupe speciale de pacienţi:**

• ***Insuficienţă renală***

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

• ***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

**V. Monitorizarea tratamentului**

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) şi / sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

• *Consideraţii generale*

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacţii adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacţiile adverse severe, s-au remis după iniţierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacţiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile şi gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susţinere. Reacţiile adverse mediate imun au apărut şi după ultima doză de pembrolizumab. Reacţiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariţia de reacţii adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă şi trebuie administraţi corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei şi continuată timp de cel puţin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii 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 reacţia 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 recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun cu toxicitate de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituţie hormonală.

• *Pneumonită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză iniţială 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 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau

echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariţiei colitei de grad 2 sau 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în consideraţie riscul potenţial de perforaţie gastro-intestinală.

• *Hepatită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a simptomelor de hepatită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi: doză iniţială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1 - 2 mg/kg/ zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcţie de severitatea creşterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

• *Nefrită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncţie renală. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcţie de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi 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 şi hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituţie hormonală pe termen lung. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism şi insuficienţă secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienţei corticosuprarenaliene secundare trebuie administraţi corticosteroizi iar în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală. În cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituţie 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 substituţie corespunzător. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obţinerea controlului metabolic. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab şi 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 pacienţii 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 substituţie hormonală corespunzător.

• *Alte reacţii adverse mediate imun*

Următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe şi letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică şi crize convulsive parţiale apărute la pacienţii cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

• *Reacţii asociate administrării intravenoase*

În cazul reacţiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice, ca premedicaţie. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

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

• ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice şi clinice) ***în absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât şi în cazul ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** - pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

## 2. MELANOM MALIGN

**I. Indicaţii:**

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii:

**Indicaţia 1** - monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienţii adulţi.

**Indicaţia 2** - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom stadiul III şi extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecţie completă.

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

**II. Criterii de includere:**

***Pentru indicaţia 1:***

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală

• Status de performanţă ECOG 0 - 2*) (*) vezi observaţia de mai jos)

• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)*) (*) vezi observaţia de mai jos)

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

***Pentru indicaţia 2*** - (pacienţi cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):

• Vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)

• Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab

• Status de performanţă ECOG 0 - 2

**III. Criterii de excludere**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptare

• Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicaţii):**

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare clinică şi imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecţiunii şi încadrarea într-una dintre indicaţii)

• Evaluare biologică - care va conţine analizele recomandate de către medicul curant (în funcţie de starea pacientului şi de posibilele co-morbidităţi existente)

**Doza şi mod de administrare:**

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

Pentru **indicaţia 1**, pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab ***până la progresia bolii*** sau ***până la apariţia toxicităţii inacceptabile***.

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

Pentru **indicaţia 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat ***până la recurenţa bolii*** sau ***până la apariţia toxicităţii inacceptabile*** sau ***pentru o durată de până la un an***.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab. După iniţierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizaţi corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

**Modificarea dozei:**

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab ***poate fi amânată*** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei 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 recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

**Grupe speciale de pacienţi:**

***Insuficienţă renală***

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic, în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi, respectiv, la cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

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

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).

• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

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

• ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice şi clinice) ***în absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât şi în cazul ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** - pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (***indicaţia 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absenţa progresiei bolii sau a toxicităţii 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. Indicaţie**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de

boală). *Observaţie*: se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizările la nivelul bazinetului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

**II. Criterii de includere:**

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Carcinom urotelial avansat local şi/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic şi tratat anterior pentru aceasta indicaţie, cu un regim pe baza de săruri de platina

• Sunt eligibili pacienţi care beneficiază / au beneficiat de chimioterapie adjuvantă / neoadjuvantă cu un regim pe baza de săruri de platina şi care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.

• Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală

• Status de performanţă ECOG 0 - 2

• Este permisă prezenta ***metastazelor cerebrale***, cu condiţia ca acestea să fie ***tratate şi stabile***, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptare

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare clinică şi imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecţiunii)

• Evaluare biologică - care va conţine analizele recomandate de către medicul curant (în funcţie de starea pacientului şi de posibilele co-morbidităţi existente)

**Doza şi mod de administrare:**

Doza recomandată de pembrolizumab la adulţi 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**:

Pacienţilor trebuie să li se administreze pembrolizumab până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic cu dovezi iniţiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după iniţierea administrării pembrolizumab pot fi utilizaţi corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun

**Modificarea dozei:**

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab ***poate fi amânată*** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei 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 recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

**Grupe speciale de pacienţi**:

***Insuficienţa renală***

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară/moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

***Insuficienţa hepatică***

Nu au fost diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată/severă.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).

• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

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

• ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice şi clinice) ***în absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât şi în cazul ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** - pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

## 4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)

**I. Indicaţii:**

Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) şi tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eşuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condiţiile eşecului tratamentului cu BV - în ***monoterapie.***

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

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

- vârsta peste 18 ani
- pacienţi cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) şi tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eşuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condiţiile eşecului tratamentului cu BV.

**III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Tratament:**

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

**Doza recomandată**

• 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***.

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

• NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

**Durata tratamentului**

Pacienţilor trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

**Modificarea dozei**

• NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

• poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

**Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab**

| **Reacţii adverse mediate imun** | **Severitate** | **Modificarea tratamentului** |
|---|---|---|
| Pneumonită | Gradul 2 | Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1* |
| | Gradele 3 sau 4 sau recurenţă de gradul 2 | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Colită | Gradele 2 sau 3 | Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1* |
| | Gradul 4 sau recurenţă 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 reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1* |
| | Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Endocrinopatii | Insuficienţă suprarenală grad 2<br>Hipofizită | Se amână tratamentul până când este controlat prin substituţie hormonală |
| | Insuficienţă suprarenală grad 3 sau 4<br>Hipofizită simptomatică<br>Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză<br>Hipertiroidism de grad ≥ 3 | Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*<br>Pentru pacienţii cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care este controlată cu tratament de substituţie hormonală, dacă este indicat, continuarea |

| | | |
|---|---|---|
| | | administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, taratamentul (Erată G&G: tratamentul) trebuie întrerupt definitiv. |
| | Hipotiroidism | Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie 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 reacţiile 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 creşteri de gradul 2 ale valorilor iniţiale ale AST sau ALT, hepatită cu creşteri ale AST sau ALT ≥ 50% şi durata ≥ 1 săptămână | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Reacţii cutanate | Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate | Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1* |
| | Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| **Alte reacţii adverse mediate imun** | În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3)<br><br>Miocardită gradele 3 sau 4<br>Encefalită gradele 3 sau 4<br>Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4<br>Gradul 4 sau recurenţă de gradul 3 | Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*<br>Se întrerupe definitiv tratamentul<br><br>Se întrerupe definitiv tratamentul |
| **Reacţii adverse asociate** | Gradele 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv tratamentul |

| | | |
|---|---|---|
| **administrării în perfuzie** | | |

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

o 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.

Siguranţa reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienţii care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

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

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

**V. Monitorizarea tratamentului:**

• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

- Examen clinic
- Hemoleucograma
- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
- Examene imagistice

• În timpul şi după terminarea tratamentului:

- Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumab.
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

**VI. Reacţii adverse:**

**Reacţii adverse mediate imun:**

- majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile şi gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susţinere
- pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

- după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.

- la pacienţi ale căror reacţii 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 reacţia adversă rămâne la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun, şi în cazul oricărei reacţii adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituţie hormonală.

• **Pneumonită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administraţi corticosteroizi (doză iniţială 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 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• **Colită mediată imun**.

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

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

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariţiei colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenţei de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potenţial de perforaţie gastro-intestinală.

• **Hepatită mediată imun**.

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

Trebuie excluse alte cauze.

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

• **Nefrită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncţie renală.

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

• **Endocrinopatii mediate imun.**

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

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

- ***insuficienţă suprarenală (primară şi secundară); hipofizită.***

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

Pentru tratamentul insuficienţei suprarenale trebuie administraţi corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituţie hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienţei 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.

Funcţia hipofizară şi valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituţie corespunzător.

- ***diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.***

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

- ***tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism şi tiroidită***.

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie fără întreruperea tratamentului şi 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.

Funcţia tiroidiană şi valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituţie hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienţii cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care sunt controlate cu tratament de substituţie 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.

• **Reacţii adverse cutanate mediate imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe şi trebuie excluse alte cauze.

În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacţiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacţiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administraţi corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament.

În cazul în care se confirmă apariţia SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

• **Alte reacţii adverse mediate imun:** uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză şi encefalită.

În funcţie de gradul de severitate şi tipul reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 şi trebuie administraţi corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

• **Reacţii adverse legate de transplant**

***Complicaţii ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)***

a. <u>TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab</u>

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) şi boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienţii 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 potenţiale ale TCSH şi a riscului posibil crescut de complicaţii asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariţia BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienţii care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariţie a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariţie a BGcG.

- Pentru subiecţii cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienţii care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eşecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi în condiţiile unei conduite medicale adecvate.

- **Reacţii legate de administrarea perfuziei.**

La pacienţii cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacţii adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.

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

Pacienţii cu reacţii adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice ca premedicaţie.

**VII. Atenţionări şi precauţii:**

- Trebuie evitată utilizarea de ***corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare*** înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după iniţierea administrării pembrolizumab pot fi utilizaţi corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizaţi ca premedicaţie, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică şi/sau pentru a atenua reacţiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

- ***Femeile cu potenţial fertil*** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

• ***Sarcina.*** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potenţialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare.

Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

• ***Alăptarea.*** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretaţi în laptele uman, riscul pentru nou-născuţi/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

• ***Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***

Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

La unii pacienţi, s-a raportat apariţia ameţelii şi fatigabilităţii după administrarea Pembrolizumab.

**VIII. Prescriptori:**

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

## 5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI

**I. Indicaţie**

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

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

**II. Criterii de includere**

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Diagnostic histopatologic de ***carcinom scuamos***, cu ***localizare în sfera ORL*** (cap şi gât), ***recurent/metastazat***, netratat anterior pentru aceasta indicaţie (***linia 1 pentru boala metastazată*** sau ***pentru boala recurentă după terapie multi-modală iniţială*** - chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).

• Expresie tumorală ***PD-L1*** cu un ***CPS ≥ 1***.

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptare

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei (sunt permise excepţii justificate).

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**Doza**

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

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

Pembrolizumab va fi administrat până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală).

La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei:**

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab ***poate fi amânată*** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab ***poate fi reluată*** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei 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 recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

**Grupe speciale de pacienţi:**

***Insuficienţă renală***

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

**V. Monitorizarea tratamentului**

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8 - 12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării şi a altor investigaţii 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 reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

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

• ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice şi clinice) ***în absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât şi în cazul ***primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4)*** - pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală."

**5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM**

**1. Indicaţia terapeutică:**

1. în monoterapie ca tratament de întreţinere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutaţie BRCA (germinală şi/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parţial) la chimioterapie pe bază de platină.

2. tratament de întreţinere (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 şi IV) cu mutaţie BRCA1/2 (germinală şi/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parţial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

**I. Criterii de includere:**

a. Vârstă peste 18 ani;

b. ECOG 0 - 2; ECOG 2 - 4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.

c. diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt/ carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară

d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO

e. mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă

f. boală sensibilă la sărurile de platină-în caz de recidiva

g. obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125) - pentru ambele indicaţii

h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

**II. Criterii de excludere/întrerupere:**

a. Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepţia alopeciei)

b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută

c. tratament anterior cu inhibitori PARP

d. efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni

e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)

f. intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni

g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate

h. hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

i. sarcină sau alăptare

**III. Durata tratamentului:**

Pentru indicaţia 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Pentru indicaţia 2 - 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:**

1. capsule: 400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/ zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi şi ulterior la 100 mg x 2/zi

2. comprimate fimate (Erată G&G: filmate) de 100 şi 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 şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg). Olaparib capsule (50 mg) nu trebuie înlocuite cu Olaparib comprimate (100 mg şi 150 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferenţelor referitoare la doze şi biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie urmate recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

**V. Monitorizare:**

a. imagistic prin examen CT/RMN

b. hemoleucograma - lunar

**VI. Situaţii particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:

a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A

b. insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei< 30 ml/min)

c. status de performanţă ECOG 2 - 4

d. persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

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

**2. Indicaţia terapeutică - Neoplasm mamar**

Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienţi adulţi cu ***neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutaţii germinale ale genei BRCA1/2 şi status triplu negativ (HR- /HER2-) la pacienţii trataţi anterior cu antraciclină şi taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepţia situaţiei în care pacienţii nu aveau indicaţie pentru aceste tratamente.***

**Acesta (Erată G&G: Această) indicaţie se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaţionale a maladiilor 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 situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.

c. Neoplasm mamar la pacienţii trataţi anterior cu antraciclină şi taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepţia situaţiei în care pacienţii nu aveau indicaţie pentru aceste tratamente.

d. Stadiu local avansat sau metastatic.

e. Status triplu negativ (HR-/HER2-).

f. Mutaţie germinală a genei BRCA1/2, prezentă.

g. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

Nota: pot beneficia de olaparib pacienţii cu aceasta indicaţie terapeutică care au primit anterior olaparib, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de Oncologie şi nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv.

**II. Criterii de excludere/întrerupere:**

a. Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viata, prognosticul afecţiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).

b. Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.

c. Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni

d. Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).

e. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.

f. Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.

g. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

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 şi 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 şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi 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. Situaţii particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:

a. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A.

b. Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

c. Status de performanţă ECOG 2 - 4.

d. Persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

**6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM**

**A. PUBERTATE PRECOCE**

**Pubertatea precoce** se defineşte prin apariţia semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieţi şi/sau apariţia pilozităţii puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deşi la o privire superficială instalarea precoce a pubertăţii nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertăţii se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetiţelor menstruate la vârste mici şi, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoţeşte de o accelerare a vitezei de creştere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creştere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia ţintă genetic. O serie de studii observaţionale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor şi de 156 cm în cazul băieţilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferenţe de înălţime faţă de media populaţională de 10 cm în cazul sexului feminin şi de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar şi colab 1995, Kauli şi colab., 1997).

**Pubertatea precoce adevărată** se defineşte ca fiind apariţia semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creşterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") şi consecutiv creşterea secreţiei de LH şi FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică,** a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieţilor pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecţie al pubertăţii precoce adevărate este cu superagonişti de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH şi FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertăţii precoce adevărate idiopatice, dar şi pubertăţii precoce adevărate secundare pseudopubertăţii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează şi pubertăţii precoce datorate

hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum şi pubertăţilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficienţa tratamentului asupra vitezei de creştere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) şi asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este iniţiat mai rapid.

**I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin**

**1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu triptorelin**

**A.** Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

**a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin;**

- accelerarea vitezei de creştere (> 6 cm/an) remarcată de părinţi sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puţin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariţia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creşterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

**a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniţă** (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin şi respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă ≤ 12 ani şi talia adultă predictată < 2 DS faţă de talia lor ţintă genetic;

sau

- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni);

sau

- asociază patologie neuropsihică;

sau

- se estimează dezvoltarea de complicaţii/comorbidităţi la vârsta adultă

b) Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil 100 $\mu g/m^2sc \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil ≥ 70 ± 10 pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană ≥ 1,8 ml şi/sau identificarea ecografică a endometrului diferenţiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian ≥ 1,9 ml şi aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidenţiază **LH ≥ 1 mUI/ml** şi/sau **estradiol ≥ 30 pg/ml*)** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale

gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar şi care nu beneficiază per primam de terapie cu superagonişti de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

**B.** Sunt excluşi de la tratamentul cu triptorelin pacienţii care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienţii cu pseudopubertate precoce; fac excepţie pacienţii care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activităţii gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertăţii precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienţii a căror vârstă osoasă depăşeşte 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

**2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni)**:

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an

b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil

c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin**:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

**II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienţii cu pubertate precoce adevărată**

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică şi tratamentul este mai precoce, cu atât eficienţa este mai mare, câştigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecţie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puţin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicaţia de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferenţierea endometrului la ecografia utero-ovariană

- avans rapid al vârstei osoase.

**III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin**

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparţinătorii asupra eficacităţii, a reacţiilor adverse şi a vizitelor periodice pentru administrarea şi monitorizarea tratamentului. Tratamentul se iniţiază şi se controlează doar în centrele specializate în tratarea şi monitorizarea acestei afecţiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menţionate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcţie de greutate, ci şi de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg şi se va administra intramuscular profund la 3 luni.

**IV. Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice urmărite în monitorizarea pacienţilor din protocolul terapeutic cu triptorelin**

Evaluările şi reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitara cu paturi** numit mai jos **medic evaluator.**

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

La interval de 6 luni

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie şi semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creştere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătăţirea prognosticului de creştere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie şi semne clinice controlate
- LH, FSH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menţinerea prognosticului de creştere nefavorabil

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea frecvenţei de administrare):**

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH şi estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creştere nefavorabil

**4.** Procedura de monitorizare a terapiei:

a. Iniţierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare şi ciclul se repetă.

c. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni şi decizia de a continua sau opri acest tratament** se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

**V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienţilor cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)**

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluţia rapidă spre sudarea cartilajelor de creştere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

**VI. Prescriptori**

Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicul de familie, în dozele şi durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

**B. ENDOMETRIOZA**

**Endometrioza** se defineşte prin prezenţa unui ţesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul ţesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 şi 40 ani şi reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilităţii (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcţie de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza uşoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată

- Stadiul IV - Endometrioza severă

**Tratamentul medical** al endometriozei se poate realiza cu analogi agonişti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH şi LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH şi intrarea în repaus a ţesutului endometriozic.

**I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină**

Criterii clinice

În timpul menstruaţiei:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruaţie care durează mai mult de 8 zile
- menstruaţie precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruaţie dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruaţiei, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruaţie, persistă mai multe zile şi pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar şi apar de obicei **în preajma ovulaţiei** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruaţiei
- dureri declanşate de schimbare poziţiei
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariţia durerilor, repetabilitatea şi caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncţie biopsie - prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) şi/sau histopatologic.

**II. Schema de tratament cu triptorelină**

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecţiei, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea iniţială a endometriozei şi de evoluţia sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcţionale şi anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puţin 4 luni şi cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alţi analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.

**III. Prescriptori**

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie."

**7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM**

**I. Indicaţie: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţii epileptici, adulţi şi copii, începând cu vârsta de 4 ani**

**II. Criterii de includere în tratament**

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 4 ani

2. Se va lua în considerare la pacienţii care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacţii adverse

**III. Tratament**

**1. Condiţionare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, soluţie orala 10 mg/ml

2. Doza terapeutică

Adulţi Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcţie de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacţiile adverse potenţiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineaţa şi una seara. În funcţie de răspunsul şi tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani şi peste) şi adolescenţi cu greutatea corporală de 50 kg sau peste Doza de iniţiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la o doză de 100 mg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărţite în mod egal, o dată dimineaţa şi o dată seara. Doza de întreţinere recomandată este de 100 mg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi şi 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani şi peste) şi adolescenţi cu greutatea corporală sub 50 kg Doza de iniţiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărţite în mod egal, o dată dimineaţa şi o dată seara. Doza de întreţinere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi şi 4 mg/kg/zi.

Următorul tabel sintetizează dozele recomandate la copiii cu vârsta de 4 ani şi peste şi adolescenţi.

| | Copii (≥ 4 ani şi adolescenţi ≥ 50 kg<br>Administrat în două doze împărţite în mod egal | Copii (≥ 4 ani şi adolescenţi < 50 kg<br>Administrat în două doze împărţite în mod egal |
|---|---|---|
| Interval de dozaj terapeutic | 50 - 200 mg/zi | 1 - 4 mg/kg/zi |
| Doza iniţială recomandată | 50 mg/zi (sau 100 mg/zi)*) | 1 mg/kg/zi (sau 2 mg/kg/zi)*) |
| Doza de întreţinere recomandată | 100 mg/zi | 2 mg/kg/zi |

*) În funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic

În situaţia în care se utilizează soluţia orala, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.

Medicaţia poate fi instituită în doze terapeutice de la iniţiere luând în considerare tolerabilitatea şi vor fi ajustate conform cu particularităţile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potenţiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienţilor să ia o doză imediat ce îşi aduc aminte şi să ia doza următoare la ora obişnuită dimineaţa sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentraţiei plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate şi se poate preveni apariţia crizelor favorizate de întreruperea temporară.

**IV. Atenţionări şi precauţii special pentru utilizare**

**Evenimentele adverse** identificate în studiile clinice, în funcţie de frecvenţa acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente (≥ 10%): ameţeală, somnolenţă,
- frecvente (≥ 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greaţă, vărsături, constipaţie, infecţii respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puţin frecvente (≥ 1/1000, < 1%): neutropenie, ideaţie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitaţie.

**Populaţii speciale:**

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficienţa renală: nu sunt necesare ajustări de doză
- Insuficienţă hepatică: Pentru toate stadiile de insuficienţă hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate
- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluţia sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii şi a alăptării.

- Nu sunt date care să susţină un efect asupra fertilităţii.

**Precauţii speciale:**

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (şi îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate de brivaracetam conţin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Capacitatea de a conduce autovehicule şi de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienţii care dezvoltă somnolenţă, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acţiunea asupra SNC. Aceştia sunt sfătuiţi să evite aceste activităţi până la compensarea acestor efecte.

**Interacţiuni farmacodinamice:**

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam faţă de placebo la pacienţii trataţi concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranţă sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcţiei psihomotorii, atenţiei şi memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

**Interacţiuni farmacocinetice:**

Concentraţiile plasmatice de brivaracetam pot creşte la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacţiuni mediate de CYP2C19 cu relevanţă clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienţii care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

**Interacţiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)**

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam

Concentraţiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatice (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alţi inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie iniţiat şi încheiat cu precauţie.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Riscul de interacţiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

**V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

1. Nu există indicaţie pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

2. La momentul actual nu există indicaţie pentru monitorizarea nivelului plasmatic

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

**Întreruperea definitivă a tratamentului** va fi efectuată progresiv fiind recomandată o rată de reducere cu 50 mg/zi săptămânal, în ultima săptămână de tratament se recomandă o doză reziduală de 20 mg/zi

**VII. Prescriptori**

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulţi sau neurologi pediatri şi poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienţii vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulţi sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni."

**8. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 272 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE cu următorul cuprins:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE**

**I. Definiţia afecţiunii:**

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o patologie autoimună cronică inflamatorie a sistemului nervos central. În SM, sistemul imun atacă tecile de mielină, oligodendrocitele şi axonii cauzând deficit neurologic, tulburări psihice şi de cogniţie. SM a fost clasificată conform evoluţiei clinice în: recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă şi progresiv-recurenta.

Dificultatea la mers este frecventă la pacienţii cu SM şi are un impact major asupra calităţii vieţii.

Dizabilitatea la mers reprezintă o povară economică şi socială, conducând la pierderea productivităţii şi a independenţei.

**II. Stadializarea afecţiunii:**

Scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS - Expanded Disability Status Scale) va fi folosită ca şi instrument de evaluare. EDSS variază de la 0 la 10 în unităţi incrementale de 0,5 care reprezintă în mod secvenţial niveluri mai ridicate de dizabilitate, în care 0 se referă la examinarea neurologică normală şi 10 se referă la decesul cauzat de scleroză multiplă.

Tratamentul poate fi administrat pacienţilor diagnosticaţi cu slceroză (Erată G&G: scleroză) multiplă care prezintă invaliditate la mers evaluată prin scala EDSS 4-7, la pacienţii adulţi cu scleroză multiplă.

**III. Criterii de includere**

- Vârsta: peste 18 ani
- Diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă şi progresiv-recidivantă conform criteriilor McDonald 2017 revizuite, în urmă cu cel puţin 3 luni
- Scor EDSS între 4.0 - 7.0 (inclusiv)
- Prezenţa dificultăţilor la mers

**IV. Contraindicaţii:**

- Hipersensibilitate cunoscută la fampiridină, substanţe care conţin piridină, sau orice alt ingredient aflat în compoziţia tabletei de Fampiridină
- Pacienţi cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (Clearance al creatininei < 80 mL/min/1.73 $m^2$)
- Utilizarea concomitentă cu medicamente care acţionează ca inhibitori ai transportului cationilor organici 2 (OCT2) de exemplu: amprenavir, ciclosporina, cimetidină, dexametazonă, esomperazol, estradiol, famotidină, pirimetamină, prbenecid (Erată G&G: probenecid), procainamidă, rabeprazol, ranitidină, ritonavir, testosteron, tipranavir, trimetoprim.
- Pacienţii care prezintă crize convulsive în antecedente sau în prezent.

**V. Modalitate de administrare (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

- **Doza**: 10 mg de două ori pe zi, administrat la interval de 12 ore (un comprimat dimineaţa şi unul seara)
- Nu este necesară administrarea cu frecvenţă mai mare sau la dozele mai mari decât cele recomandate
- Comprimatele nu trebuie luate împreună cu alimente, se administrează pe cale orală.
- Studiile clinice au identificat apariţia beneficiilor clinice în decurs de 2 până la 4 săptămâni
- În cazul evidenţierii beneficiului clinic, tratamentul se poate continua până la o durată de minim 6 luni.
- **Durata medie a tratamentului**: Până la declinul abilităţii la mers.

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

Se recomandă utilizarea unei evaluări a capacităţii de mers, de exemplu Testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanţă de aproximativ 7 m (T25FW - Timed 25 Foot Walk) sau scala mersului pe jos în 12 itemi pentru scleroza multiplă (MSWS12 - Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale) pentru evaluarea progreselor în decurs de două până la patru săptămâni.

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

- Reacţii adverse severe
- Comorbidităţi - Insuficienţă renală severă (Clearance al creatininei < 50 mL/min/1.73 $m^2$);
- Pacienţi care dezvoltă crize convulsive pe perioada tratamentului (tratamentul cu fampiridină creşte riscul de apariţie a crizelor convulsive, trebuind administrat cu precauţie în prezenţa factorilor de risc care ar putea scădea pragul de apariţie)
- Non-responder: La pacienţii care prezintă un declin al abilităţii la mers, cu absenţa îmbunătăţirii scorului T25FW sau MSWS-12 cu cel puţin 20% faţă de săptămâna 0 la două săptămâni de la iniţierea tratamentului se vor căuta alte cauze etiologice, respectiv se va sista tratamentul timp de două săptămâni, cu reevaluare ulterioară a simptomatologiei.

**VII. Reluare tratament (condiţii)**

- După perioada de wash-out de două săptămâni la pacienţii non-responder se face reevaluarea stării de dizabilitate a pacientului prin scorul T25FW şi MSWS12. La constatarea îmbunătăţirii dizabilităţii cu cel puţin 20% faţă de săptămâna 0, se consideră că pacientul prezintă beneficiu clinic şi va continua tratamentul pentru cel puţin 6 luni.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se mai constată niciun beneficiu clinic după evaluarea ulterioară perioadei de wash-out.

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea Neurologie cu experienţă în tratamentul sclerozei multiple."

**9. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 273 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 274 cod (B01AF03): DCI EDOXABANUM cu următorul cuprins:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 274 cod (B01AF03): DCI EDOXABANUM**

**I. Indicaţii**

**1.** Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt insuficienţă cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente. Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum;

**2.** Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP), şi prevenirea TVP recurente şi a EP recurente la adulţi. Această indicaţie, indiferent de localizare, se codifică la prescriere prin codul 490 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum;

**II. Criterii de includere**

**Indicaţia 1 - DCI EDOXABANUM pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt insuficienţă cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.**

Pacienţi adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbaţi sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:

- insuficienţa cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficienţă cardiacă sau evidenţierea unei fracţii de ejecţie VS reduse) - 1 punct

- hipertensiune arterială (valori tensionale în repaus de peste 140/90 mm Hg la cel puţin două ocazii sau sub tratament antihipertensiv) - 1 punct

- vârsta peste 75 de ani - 2 puncte
- diabet zaharat (glicemie a jeun peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale şi/sau insulină) - 1 punct
- antecedente de accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte
- istoric de boală vasculară (antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct
- vârsta între 65 - 74 ani - 1 punct
- sex feminin - 1 punct

**Indicaţia 2 - DCI EDOXABANUM pentru tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi.**

Pacienţi cu:
- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;
- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;
- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurenţelor;
- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurenţelor.

**III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului**

- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau la cei cu afecţiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de edoxabanum la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min;
- La pacienţii cu clearance de creatinină de 15 - 50 ml/min, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi;
- Nu se recomandă administrarea de edoxabanum în caz de sângerare activă sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent, neoplasme cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- La pacienţii cu greutate corporală sub 60 kg, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi.
- La pacienţii cărora li se administrează concomitent inhibitori ai glicoproteinei P de tip ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi.
- La pacienţii supuşi cardioversiei, tratamentul cu Edoxabanum trebuie iniţiat cu minim 2 ore înainte de cardioversie - Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K;
- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea Edoxabanum la pacienţii purtători de proteze valvulare;

- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienţii cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;

- Dacă anticoagularea trebuie întreruptă pentru a reduce riscul de sângerare asociat cu intervenţiile chirurgicale sau alte proceduri, administrarea de Edoxabanum trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de procedură

**IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant**

- De la anticoagulante parenterale la Edoxabanum: aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent. În cazul anticoagulantelor subcutanate, se întrerupe adiministrarea (Erată G&G: administrarea) anticoagulantului subcutanat şi se se iniţiază edoxabanul la momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant subcutan. În cazul heparinei nefracţionate, se întrerupe perfuzia şi se începe edoxabanum peste 4 ore.

- De la antagonişti ai vitaminei K la Edoxabanum: iniţierea tratamentului cu edoxaban trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 2.5;

- De la anticoagulante orale, altele decât antagoniştii vitaminei K, la Edoxabanum: se întrerupe administrarea acestora şi se începe administrarea edoxabanului la momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant.

- De la edoxabanum la antivitamine K:

• Opţiunea orală - Pentru pacienţii cărora li se administrează în prezent o doză de 60 mg, se administrează o doză de edoxaban de 30 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pentru pacienţii cărora li se administrează în prezent o doză de 30 mg, se administrează o doză de edoxaban de 15 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pacienţilor nu trebuie să li se administreze o doză de încărcare de AVK pentru atingerea rapidă a unei valori stabile a INR cuprinse între 2 şi 3. După atingerea unei valori a INR ≥ 2,0, administrarea edoxabanului trebuie întreruptă. După 14 zile, se recomandă întreruperea administrării edoxabanului şi titrarea în continuare a dozei de AVK pentru a atinge o valoare INR între 2 şi 3.

• Opţiunea parenterală - Se întrerupe edoxabanul şi se administrează anticoagulantul parenteral şi AVK în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban. După atingerea unei valori stabile a INR ≥ 2,0 se întrerupe anticoagulantul parenteral şi se continuă AVK.

**V. Administrare**

**Indicaţia 1 - DCI Edoxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt insuficienţă cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente**, doza recomandată de Edoxabanum este de 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi. Tratamentul cu edoxaban la pacienţii cu FANV trebuie continuat pe termen îndelungat.

Doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienţii cu unul sau mai mulţi dintre următorii factori clinici: insuficienţă renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 - 50 ml/minut), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

**Indicaţia 2 - DCI Edoxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi.**

- Doza recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi, după administrarea iniţială de anticoagulante parenterale timp de cel puţin 5 zile. Edoxabanul şi anticoagulantul parenteral iniţial nu trebuie administrate concomitent. Durata tratamentului pentru TVP şi EP (tromboembolie venoasă (TEV)) şi pentru prevenirea TEV recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.

- Doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienţii cu unul sau mai mulţi dintre următorii factori clinici: insuficienţă renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 - 50 ml/minut), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienţilor pentru apariţia semnelor de sângerare, şi întreruperea administrării în cazul apariţiei de hemoragii severe.

- Nu este necesară monitorizarea de rutină parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu Edoxabanum în practica clinică. În anumite situaţii în care cunoaşterea expunerii la edoxaban poate influenţa deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului şi al intervenţiilor chirurgicale de urgenţă, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activităţii anti-factor Xa poate fi util.

- Administrarea de Edoxabanum în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienţi cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea priveşte prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

- La pacienţii trataţi cu edoxaban pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei hepatice.

**VII. Prescriptori:**

- pentru indicaţia 1: medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

- pentru indicaţia 2: medici din specialitatea cardiologie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, medicină internă, pneumologie; continuarea

tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

**10. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 274 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB cu următorul cuprins:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB**

**I. Indicaţii şi criterii de includere**

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

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

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

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

**II. Doze şi mod de administrare**

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

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

| **Clase de risc** | | **Ţinta de LDL-colesterol** |
|---|---|---|
| **RCV foarte crescut** | Indivizi cu cel puţin una din următoarele:<br>• BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC şi AIT şi BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (> 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide. | < 55 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |

| | | |
|---|---|---|
| | • DZ cu afectare de organ ţintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de ani<br>• BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major<br>• SCORE ≥ 10%. | |
| **RCV crescut** | Indivizi cu:<br>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA ≥ 180/110 mmHg<br>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major<br>• Pacienţii cu DZ cu durata ≥ 10 ani, fără afectare de organ-ţintă şi cu FR adiţionali<br>• BRC moderată (RFGe = 30 - 59 mL/min/1,73 $m^2$)<br>• SCORE ≥ 5% şi < 10% | < 70 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament |
| **RCV moderat** | • Pacienţi cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durata < 10 ani şi fără FR adiţionali<br>• SCORE ≥ 1% şi < 5% | < 100 mg/dl |
| **RCV scăzut** | • SCORE < 1% | < 116 mg/dl |

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

Evolocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.

Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.

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

**III. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Precauţii de administrare**

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

**V. Întreruperea tratamentului**

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

**VI. Prescriptori**

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

**11. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 275 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM cu următorul cuprins:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM**

**I. Indicaţia terapeutică:**

Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC - "nonmetastatic castration-resistant prostate cancer") la bărbaţi adulţi, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică

**II. Criterii de includere în tratament**

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absenţa metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerale) - confirmat imagistic; cu excepţia metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcaţia iliacă
- pacienţi cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare** şi cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatică,** conform definiţiilor de mai jos:

• **cancer al prostatei rezistent la castrare** (CRPC), **non-metastatic**, conform Ghidului Asociaţiei Europene de Urologie (ediţia 2020), este caracterizat printr-un nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru) asociat cu ***progresia biochimică, adică 3 creşteri consecutive ale PSA la o distanţă de cel puţin o săptămână, rezultând două creşteri de minim 50% faţă de valoarea nadir (cea mai mică) şi un PSA > 2 ng/ml.***

• **Riscul crescut pentru apariţia determinărilor secundare la distanţă**, în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicaţie (SPARTAN), a fost apreciat prin prezenta unui **timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; pacienţii care prezintă un astfel de criteriu (dublarea valorii PSA în maxim 10 luni) se considera ca au risc mare pentru boală metastatică iminentă şi deces specific cancerului de prostată.

• Criteriul - "**o valoare PSA > 2 ng/ml**", din definiţia de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- pacienţii care întreţin relaţii sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepţie foarte

eficientă pe parcursul tratamentului şi timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.

- tratament anterior cu antiandrogeni de generaţie nouă (de exemplu enzalutamida);

- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată;

- *antecedente de convulsii sau prezenţa unei afecţiuni care predispune la apariţia convulsiilor (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent -în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*);*

- *afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenţia urologica (de ex. obstrucţia căilor urinare moderată sau severă sau apariţia hidronefrozei, datorită tumorii primare)*);*

- *hipertensiune arterială necontrolată*).*

---

**) medicul curant va aprecia dacă prezenţa acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile acestui tratament depăşesc riscurile potenţiale asociate cu aceste co-morbidităţi (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri şi va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).*

**IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimat filmat de 60 mg, forma de ambalare - cutie cu 120 cp.**

Doza recomandată este **de 240 mg** (patru comprimate de 60 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

• Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente.

• La pacienţii fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de 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 aceleiaşi 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 reacţie adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă şi nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeaşi doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

**Categorii speciale de pacienţi**

• ***Vârstnici:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

• ***Copii şi adolescenţi:*** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi

• ***Insuficienţă renală:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu

insuficienţă renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populaţie de pacienţi. Dacă se iniţiază tratamentul, pacienţii trebuie monitorizaţi din perspectiva reacţiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.

• ***Insuficienţă hepatică:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Clasa A şi, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienţi.

**Atenţionări speciale - riscul pentru apariţia convulsiilor**

Dacă pacienţii dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienţii trataţi concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN şi TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat apalutamidă şi la 0,2% dintre pacienţii trataţi cu placebo. *Aceste studii au exclus pacienţii cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanţi pentru convulsii*. Nu există experienţă clinică legată de re-administrarea apalutamida la pacienţii care au prezentat convulsii.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

**Recomandări pentru investigaţii efectuate înainte de iniţierea tratamentului*):**

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanţi pentru convulsii)*

**Recomandări pentru investigaţii efectuate periodic pe parcursul tratamentului*):**

- hemoleucograma şi analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN) periodică.

---

*) ***medicul curant va stabili investigaţiile necesare pentru fiecare pacient în parte***.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:**

- progresia bolii, respectiv apariţia metastazelor evaluate prin metode imagistice.

- PSA (variaţia acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiul clinic de înregistrare, pentru indicaţia curenta (SPARTAN); medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variaţia în creştere a PSA (în absenţa progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.

- decizia medicului sau a pacientului.

- toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

**VII. Prescriptori:**

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

**12. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR**

Terapia imunomodulatoare a pacienţilor cu scleroză multiplă trebuie să se desfăşoare - aşa cum prevăd şi recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secţii de neurologie, respectiv neurologie pediatrica, în care medicii specialişti şi primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competenţa şi experienţa necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii şi controlul reacţiilor secundare în această patologie, aflate în unităţi medicale în care există dotările cu aparatura de investigaţii necesară realizării acestor activităţi specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secţii de neurologie au fost elaborate, şi vor fi periodic revizuite şi adaptate cerinţelor ghidurilor internaţionale, de către Comisiile de Neurologie şi Neurologie Pediatrica ale Ministerului Sănătăţii. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul ţării, şi să fie într-un număr suficient de mare pentru a-şi desfăşura activitatea în condiţii optime, iar pacienţii cu această afecţiune din orice parte a ţării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr şi una dintre cele mai invalidante afecţiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar şi copii în perioada de dezvoltare având deci implicaţii socio-economice semnificative dar şi determinând o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi.

Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată şi la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluţiei bolii eficient aprobat în acest moment la pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă, pe plan intern şi internaţional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienţi:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurenţe şi remisiuni;
- În stadiile iniţiale ale formei secundar progresive;

• Pentru recurenţele care pot să apară în formele progresive de boală;
• Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internaţional).

Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundară a invalidităţii severe (fizice şi mintale) la pacienţii cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecţiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienţă au evidenţiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât şi s.c., pentru glatiramer acetat şi pentru teriflunomide, **cheltuielile directe** dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt **semnificativ mai mici** decât dacă tratamentul se iniţiază în formele mai avansate de boală.

Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat **beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu** ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanata ((https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf))) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Iniţierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticaţi cu scleroză multiplă **reduce rata recăderilor şi progresia bolii către acumularea disabilităţii (Erată G&G: dizabilităţii)**, permiţând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticaţi la vârstă mică cu scleroză multiplă, şi implicit o calitate bună a vieţii.

**Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator**

• Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald **revizuite în 2018**), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);

• Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);

• Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.

• Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte

programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:**

• Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;

• Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:

- tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă([1]);

- afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.

• Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;

• Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice([2]):

- sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);

- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

• Imobilizare definitivă la pat (EDSS >= 8);

• Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, antivirus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situaţie medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării şi stabilizarea efectelor acesteia.

• Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniţia tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

• Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;

• Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.

• Vârsta sub 2 ani

---

([1]) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alţi agenţi cu mecanism de acţiune similar.

([2]) În situaţii speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menţionate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi

administrate pe parcursul sarcinii şi alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

**Acest protocol terapeutic pentru România îşi însuşeşte în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:**

• Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.

• Pentru femeile care îşi planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.

**• Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:**

**- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;**

**- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opţiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepţiei.**

**Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Dimethyl Fumarate.

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu

administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi).

În situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza şi la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

• examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

• evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

• evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice

• examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicaţia)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

**La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.**

**Întreruperea temporară a tratamentului**

În condiţiile unei sarcini programate, **poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - ref. mai jos),** întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu **Teriflunomide** este necesară **aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ**, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.

**Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:**

• Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;

• Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;

• Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;

• Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;

• Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;

• Reacţii adverse severe.

**În caz de eşec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:**

• Întreruperea tratamentului imunomodulator;

• Schimbarea medicamentului imunomodulator;

• Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:

- sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;

- boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.

• Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:

- Pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.

• asocierea altor medicamente simptomatice

• asocierea corticoterapiei de scurtă durată

• administrarea unui medicament imunosupresor

**Prescriptori:**

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din **specialitatea neurologie pediatrică** din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă

**Clase de medicamente**

• **Interferon beta 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicaţii, doze şi mod de administrare).

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;

- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);

- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

**Doze şi mod de administrare:** Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

- La copii cu Scleroza Multipla, începând cu vârsta de **12 ani** se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel**:** se va începe cu 1 flacon, primele 3 administrări, apoi 1 flacon, următoarele 3 administrări, 3 flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

• **Interferon beta 1a cu administrare intramusculară**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;

- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);

- Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla de la vârsta de 12 ani

**Doze şi mod de administrare:** 30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringa preumplută poate fi realizată prin iniţierea tratamentului cu creşteri ale dozei cu 1 pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

Observaţie: prezintă uneori avantajul unei mai bune complianţe datorită frecvenţei mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenţie în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienţii foarte tineri.

• **Interferon beta 1a cu administrare subcutanată**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.
- Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, peste 2 ani, conform RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ ro.pdf),

**Doze şi mod de administrare:**

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienţii cu vârsta între 12 şi 18 ani, se se va administra: săpt 1 - 2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; săpt 3 - 4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână.
- La pacienţii cu vârsta între 2 şi 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartuşe, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru aceasta vârsta ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel**:** săpt 1 - 2 - 8 micrograme/administare (Erată G&G: administrare), de 3 ori/săptămână; săpt 3 - 4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână.

• **Glatiramer acetat**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat.
- Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, începând cu vârsta de 12 ani (https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_10755_24.05.18.pdf)

**Doze şi mod de administrare** (cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa pacientului):

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

La copiii cu 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.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)

**Observaţii:**

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferonbeta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.

- Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.

- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

• **Peginterferon Beta 1-a**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

- **Peginterferon beta 1a,** - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienţii pediatrici,începând cu vârsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atenta beneficiu-risc. **Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrică**

**Doze şi mod de administrare**

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacţiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.

- La distanţă de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.

- La distanţă de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.

- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 microgram/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

**Contraindicaţii şi precauţii**

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienţii asociaţi.

Siguranţa şi eficienţa Peginterferon - beta - 1a la populaţia cu vârste < 18 ani şi > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienţii cu insuficienţă renală.

Siguranţa administrării acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este cunoscută.

Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

**Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse**

(* adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 şi RCP Peginterferon - beta - 1a)

Cele mai frecvente reacţii adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacţiile cutanate la locul injectării şi sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralgii şi cefalee ce survin la câteva ore după administrare.

Pentru a diminua riscul de apariţie a reacţiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

- Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
- Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
- Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariţiei eritemului la locul de injectare, se recomandă:

- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
- Aplicarea de creme ce conţin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului şi eritemului)
- În cazul apariţiei eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce priveşte sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

- Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.
- Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.
- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

**Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului**

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)

- Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

**Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor**

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.
- TSH - periodic
- Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă

• **Teriflunomidum**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;
- se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienţii pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atenta beneficiu-risc

**Doză şi mod de administrare:** 14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf):

- Copii şi adolescenţi cu greutatea > 40 kg: 14 mg o dată pe zi.
- Copii şi adolescenţi cu greutatea ≤ 40 kg: 7 mg o dată pe zi.
- Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.
- Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

**Observaţii:**

- Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
- Se recomandă precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al natalizumabului.

**Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:**

- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi a numărului de trombocite.

**În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:**

- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor şi simptomelor (ex. de infecţii) din timpul tratamentului.

o **Pentru procedura de eliminare accelerate (**se foloseşte în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează să rămână gravide**):**

- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;
- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
- Se vor verifica concentraţiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, şi se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentraţie plasmatică mai mică de 0,02 mg/l şi momentul unei concepţii planificate.

• **Natalizumab**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.
- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
- copii cu Scleroza Multipla, ca medicaţie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicaţie (doar atunci când forma de boala este foarte activa de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic şi imagistic).

**Doze şi 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 data 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/)

**Observaţii:**

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;
- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;

- Monitorizarea clinică, biologică şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

o leucoencefalopatie multifocală progresivă;

o infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;

o insuficienţă hepatică;

o reacţii de hipersensibilitate.

• **Alemtuzumabum**

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Pacienţii adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice şi/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienţi, netrataţi anterior (naivi), cu cel puţin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puţin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puţin un puseu în ultimele 12 luni) şi cu cel puţin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creşterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puţin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală şi cel puţin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puţin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

**Doze şi mod de administrare:**

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi până la 48 de luni după ultima perfuzie.

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri iniţiale de tratament şi a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia iniţială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)

- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.

Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:

- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienţii cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

**Observaţii**

- Pacienţii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

- La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienţii aflaţi anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă exista leucopenie se va aştepta până la normalizarea numărului de leucocite.

- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

**Siguranţă:**

Pacienţilor trataţi cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului şi ghidul pentru pacient, iar aceştia trebuie informaţi despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a iniţiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI

Alemtuzumabum în indicaţia aprobată. În perioada în care se desfăşoară această analiză:

- Tratamentul pacienţilor noi trebuie iniţiat numai la adulţi cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet şi adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) sau la pacienţi adulţi cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

Pacienţii aflaţi în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizaţi din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcţiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei şi instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

- Funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi pe parcursul acestuia.

- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacţii mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.

- Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

• **<u>Ocrelizumabum</u>**

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei**

1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează* pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienţi adulţi trataţi anterior cu terapie de modificare a bolii** a căror boală nu este foarte activă.

2. Tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce priveşte durata bolii şi nivelul de dizabilitate şi cu caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

**Doza recomandată**

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor adverse severe, cum sunt reacţiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicaţia pentru reacţiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Doza iniţială

Doza iniţială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a două perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la şase luni după prima perfuzie cu doza iniţială. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

**Observaţii**

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii anafilactice.
- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab.

Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).

- Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienţii care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronşic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată şi permanentă a perfuziei
- administrarea de tratament simptomatic
- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea iniţială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferenţiat de o RAP în ceea ce priveşte simptomele. Dacă se suspectează o reacţie de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat şi permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienţii trataţi cu Ocrelizumab trebuie supravegheaţi pentru orice simptom de RAP timp de cel puţin o oră după terminarea perfuziei.
- Medicii trebuie să avertizeze pacienţii cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

• **Fingolimodum**

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Condiţionare:** capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

**Indicaţie terapeutică**

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienţi adulţi şi pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste:

• Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau

• Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

**Doza recomandată**

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

• Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.

• Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

**Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:**

Înaintea administrării primei doze

- efectuarea unui EKG iniţial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.

- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod

- efectuarea unor analize de laborator a funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;

- efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

- Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;

- efectuarea unui EKG la sfârşitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

• 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.

**Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:**

Se recomandă aceeaşi urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
- peste 7 zile în săptămânile 3 şi 4 de tratament;
- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menţionate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescând, depăşesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg şi 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 aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.

**Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reiniţierii tratamentului):**

- Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;

- Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:

• cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;

• când, după intervalul de 6 ore, au loc:

o frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;

o nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;

o interval QTc > 500 msec.

**Monitorizarea funcţiei hepatice** şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

- Monitorizarea hepatică: Trebuie efectuate analize ale funcţiei hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului şi în lunile 1, 3, 6, 9 şi 12 în timpul administrării terapiei şi, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

• În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

o mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.

o de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

• În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:

o Valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

**Contraindicaţii**

- Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.

- Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).

- Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).

- Neoplazii active cunoscute.

- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).

- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.

- Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienţii nu au stimulator cardiac.

- Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.

- Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• **Dimethyl Fumarate**

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţie terapeutică**

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

**Doza recomandată**

Doza iniţială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreţinere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aştepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenţei hiperemiei faciale şi a reacţiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreţinere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienţi care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacţii adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăţi tolerabilitatea.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Vârstnici*

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienţii cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu au inclus un număr suficient de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit faţă de cel al pacienţilor mai tineri. Având în vedere modul de acţiune al substanţei active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică nu a fost studiată.

Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauţie atunci când sunt trataţi pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

**Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.

- La pacienţii trataţi cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei uşoare (număr de limfocite ≥ 0,8 × 109 /l şi sub limita inferioară a valorilor normale);

anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.

- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.

Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109/l).

- În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.

- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109/l) care persistă mai mult de 6 luni.

- În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

• **Cladribină**

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţie terapeutică**

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

**Doza recomandată**

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni şi una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcţie de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabileşte la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcţie de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcţie de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

| Interval de valori ale greutăţii | Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămână 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<br>(4 comprimate) | 1 cutie cu<br>4 comprimate | 40 mg<br>(4 comprimate) | 1 cutie cu<br>4 comprimate |
| 50 până la < 60 | 50 mg<br>(5 comprimate) | 1 cutie cu<br>4 comprimate +<br>1 cutie cu | 50 mg<br>(5 comprimate) | 1 cutie cu<br>4 comprimate +<br>1 cutie cu 1 comprimat |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 comprimat | | |
| 60 până la < 70 | 60 mg<br>(6 comprimate) | 1 cutie cu<br>4 comprimate +<br>2 cutii cu<br>1 comprimat | 60 mg<br>(6 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate<br>+ 2 cutii cu 1 comprimat |
| 70 până la < 80 | 70 mg<br>(7 comprimate) | 1 cutie cu<br>4 comprimate +<br>3 cutii cu<br>1 comprimat | 70 mg<br>(7 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate<br>+ 3 cutii cu 1 comprimat |
| 80 până la < 90 | 80 mg<br>(8 comprimate) | 2 cutii cu<br>4 comprimate | 80 mg<br>(8 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate |
| 90 până la < 100 | 90 mg<br>(9 comprimate) | 2 cutii cu<br>4 comprimate +<br>1 cutie cu<br>1 comprimat | 90 mg<br>(9 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate<br>+ 1 cutie cu 1<br>comprimat |
| 100 până la <110 | 100 mg<br>(10 comprimate) | 2 cutii cu<br>4 comprimate +<br>2 cutii cu<br>1 comprimat | 100 mg<br>(10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate<br>+ 2 cutii cu 1 comprimat |
| 110 şi peste | 100 mg<br>(10 comprimate) | 2 cutii cu<br>4 comprimate +<br>2 cutii cu<br>1 comprimat | 100 mg<br>(10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate<br>+ 2 cutii cu 1 comprimat |

Distribuţia numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcţie de zile.

| Număr total de comprimate/săptămână | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4 | Ziua 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 9 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| 10 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.

*Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului*

Numărul de limfocite trebuie să fie:

• în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,

• cel puţin 800 celule/$mm^3$ înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Insuficienţă renală*

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienţi cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 60 - 89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă nu au fost stabilite.

Prin urmare, cladribina este contraindicată la aceşti pacienţi.

*Insuficienţă hepatică*

Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Cu toate că importanţa funcţiei hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absenţa datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

*Vârstnici*

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienţi cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaşte dacă aceştia răspund diferit faţă de pacienţii mai tineri. Se recomandă prudenţă dacă cladribina se utilizează la pacienţi vârstnici, luându-se în considerare frecvenţa potenţial mai mare a funcţiei hepatice sau renale reduse, bolile concomitente şi alte tratamente medicamentoase.

**Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului
- Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)
- Infecţie cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
- Iniţierea tratamentului cu cladribină la pacienţii cu imunitate deprimată, incluzând pacienţii cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
- Tumoare malignă activă
- Insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Sarcină şi alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de iniţierea tratamentului în anii 1 şi 2 şi cel puţin 6 luni după ultima doză).

## Anexa Nr. 1

## Alemtuzumab - criterii de selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentului

| **Înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab** | | **Calendar** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Iniţial** | **Cu 6 săptămâni înainte** | **Cu 2 săptămâni înainte** |
| **Teste de screening recomandate:** | • Pacienţii trebuie evaluaţi atât pentru infecţia tuberculoasă activă, cât şi pentru infecţia inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.<br>• Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienţii cu risc ridicat de infecţie cu virusul hepatitei B (VHB) şi/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauţie în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienţi identificaţi ca fiind purtători de VHB şi/sau VHC.<br>• Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât şi anual după încheierea tratamentului. | X | | |
| **Hemoleucograma completă cu formula leucocitară** | | X | | |
| **Valorile creatininei serice** | | X | | |
| **Teste ale funcţiei tiroidiene, precum concentraţia hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)** | | X | | |
| **Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar** | | X | | |
| **Vaccinări:** | • Se recomandă ca pacienţii să fi încheiat imunizarea conform cerinţelor locale.<br>• Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienţilor cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de iniţierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab | | X | |
| **Regimul alimentar:** | Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte | | | X |

| **Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab** | | **Calendar** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Ziua 1 tratament** | **Ziua 2 tratament** | **Ziua 3 tratament** | **La 30 zile post tratament** | **La 120 zile post tratament** |
| **Tratamentul prealabil pentru reacţii asociate cu administrarea perfuziei** | Cu puţin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu **corticosteroizi** în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent). | X | X | X | | |
| | De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu **antihistaminice şi/sau antipiretice**. | X | X | X | | |
| **Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral** | Se va administra **aciclovir 200 mg** (sau echivalent) **de două ori pe zi**, începând din prima zi de tratament şi ulterior, timp de cel puţin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab. | X | X | X | X | |
| **Sarcină şi contracepţie** | Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepţie în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab şi ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament. | X | | | | |
| | Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt. | X | | | | |
| **Regimul alimentar** | Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată | X | | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului. | | |

| **Activităţi de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare şi post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab** | | |
|---|---|---|
| | **Lunar** | **Trimestrial** |
| Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică: | x | |
| Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar: | x | |
| Teste ale funcţiei tiroidiene: | | x" |

_____

## Lista seriilor de medicamente retrase în trimestrul III 2021

| Nr crt | Produs retras | Forma farmaceutica | Conc. | DCI | Producator/DAPP | Serie | Motivul retragerii | Actiune propusa | Data retragerii |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Coaprovel 300mg/ 12,5 mg | comprimate filmate | 300mg/ 12,5 mg | combinații (Irbesartan+ Hidroclorotiazida) | Sanofi Winthrop Industrie-Franța/Sanofi Aventis Group Franța | FT013 | retragere voluntara de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obținerii unor valori peste limita LTL (Less-Than-Lifetime) de 33 ppm, a impurității azidice GTI2 cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere voluntară și distrugere | 28.07.2021 |
| 2 | Irbesartan Zentiva 150 mg | comprimate filmate | 150 mg | irbesartan | Sanofi Winthrop Industrie-Franța/ Zentiva K.s. Republica Cehă | 9R916 | retragere voluntara de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obținerii unor valori peste limita LTL (Less-Than-Lifetime) de 33 ppm, a impurității azidice cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere voluntară și distrugere | 03.08.2021 |
| 3 | Irbesartan Zentiva 300 mg | comprimate filmate | 300 mg | irbesartan | Sanofi Winthrop Industrie-Franța/ Zentiva K.s. Republica Cehă | 0R005 0R1VX 0R859 | retragere voluntara de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obținerii unor valori peste limita LTL (Less-Than-Lifetime) de 33 ppm, a impurității azidice cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere voluntară și distrugere | 03.08.2021 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | Lynparza | capsule | 50 mg | olaparib | AstraZeneca AB, Suedia | toate seriile | retragerea voluntară de pe piaţă a tuturor seriilor existente pe piaţă (din concentrația de 50 mg), pentru o aderență mai bună a pacienților la tratament, fiind comercializate: Lynparza 100 mg și150 mg comprimate filmate | Retragere voluntară și distrugere | 13.08.2021 |
| 5 | Alindor 500 mg | comprimate | 500 mg | metamizol sodic | Laropharm SRL, Romania | M10351 | retragere voluntară la nivel de farmacie, urmare a identificării într-un ambalaj colectiv sigilat a unui ambalaj secundar inscripționat cu numele altui produs, în interiorul ambalajului secundar aflându-se 2 blistere inscripționate cu denumirea Alindor 500 mg | Retragere voluntară și distrugere | 02.09.2021 |
| 6 | Iressa 250 mg | comprimate filmate | 250 mg | gefitinib | AstraZeneca AB, Suedia | toate seriile | retragere voluntară din rețeaua de distribuție, ca urmare a eliminării acestuia din CaNaMed începând cu data de 30.04.2021 și din Lista C2, Secțiunea P3-Programul Național de Oncologie, începând cu data de 01.05.2021 | Retragere voluntară și distrugere | 07.09.2021 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | Irbesartan Teva 300 mg | comprimate filmate | 300 mg | irbesartan | Teva Pharm Ltd. Company, Ungaria/ Teva B. V. Olanda | 16292020 | retragere de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obţinerii unor valori peste Pragul de atenționare toxicologică TTC (5 ppm), dar sub limita LTL (33 ppm), a impurității azidice cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere și distrugere | 07.09.2021 |
| 8 | Irbesartan Zentiva 300 mg | comprimate filmate | 300 mg | irbesartan | Sanofi Winthrop Industrie-Franța/ Zentiva K.s. Republica Cehă | 9R918 | retragere de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obţinerii unor valori peste Pragul de atenționare toxicologică TTC (5 ppm), dar sub limita LTL (33 ppm), a impurității azidice cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere și distrugere | 07.09.2021 |
| 9 | Irbesartan Hydrochloro-thiazide Zentiva 300 mg/ 12,5 mg | comprimate filmate | 300 mg/ 12,5 mg | irbesartan | Sanofi Winthrop Industrie-Franța/ Zentiva K.s. Republica Cehă | 0R821 | retragere de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obţinerii unor valori peste Pragul de atenționare toxicologică TTC (5 ppm), dar sub limita LTL (33 ppm), a impurității azidice cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere și distrugere | 07.09.2021 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | Irbesartan Terapia 300 mg | comprimate filmate | 300 mg | irbesartan | Terapia SA, Romania | AA52908 AB72817 | retragere de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obţinerii unor valori peste Pragul de atenționare toxicologică TTC (5 ppm), dar sub limita LTL (33 ppm), a impurității azidice cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere și distrugere | 08.09.2021 |
| 11 | Irbesartan Terapia 150 mg | comprimate filmate | 150 mg | irbesartan | Terapia SA, Romania | AB00112 AB31428 AB59551 AB71430 AA52908 | retragere de pe piata (depozite si farmacii), urmare a obţinerii unor valori peste Pragul de atenționare toxicologică TTC (5 ppm), dar sub limita LTL (33 ppm), a impurității azidice cu potențial mutagen, în substanța activă Irbesartan (API) | Retragere și distrugere | 08.09.2021 |
| 12 | Uniclophen 1 mg/ml | picături oftalmice soluție | 1 mg/ml | diclofenac | Unimed Pharma Ltd, Slovacia | 0607196, 0605191 | retragere de pe piață la nivel de farmacie, urmare a obtinerii unui rezultat în afara specificației (impurități), comunicat prin sistemul de alertă rapidă de autoritatea din Slovacia | Retragere și distrugere | 21.09.2021 |

## Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDMR în trim. II 2021

În trimestrul II 2021 s-au primit 10 cereri de autorizare de punere pe piaţă/reînnoire a autorizaţiei pentru medicamentele care corespund următoarelor grupe terapeutice:

| |
|---|
| J01 - ANTIBIOTICE DE UZ SISTEMIC |
| M01 – MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE ȘI ANTIREUMATICE |
| A04 – ANTIEMETICE ȘI ANTINAUZANTE |
| J05 – ANTIVIRALE DE UZ SISTEMIC |
| J05 – ANTIVIRALE DE UZ SISTEMIC |
| J01 - ANTIBACTERIENE DE UZ SISTEMIC |
| G01 – ANTIINFECȚIOASE ȘI ANTISEPTICE GINECOLOGICE |
| L01 - ANTINEOPLAZICE |
| C10 – AGENȚI DE MODIFICARE A LIPIDELOR |
| D07 – CORTICOSTEROIZI, PREPARATE DERMATOLOGICE |

# Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDMR în trim II 2021

| DCI | Denumire comercială | Forma farmaceutică | Conc. | Firma deținătoare | Tara deținătoare | Nr. APP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ABIRATERONUM | ABIRATERONA ZENTIVA 500 mg | compr. film. | 500 mg | ZENTIVA K.S. | CEHIA | 13915 | 2021 |
| ABIRATERONUM | ABIRATERONA ZENTIVA 250 mg | compr. | 250mg | ZENIVA K.S. | CEHIA | 13914 | 2021 |
| ABIRATERONUM | ABIRATERONA DR. REDDY'S 500 mg | compr. film. | 500mg | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13895 | 2021 |
| ABIRATERONUM | ABIRATERONA RICHTER 500 mg | compr. film. | 500mg | GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. | ROMANIA | 13944 | 2021 |
| ABIRATERONUM | ABIRATERONA PHARMAZAC 250 mg | compr. | 250mg | PHARMAZAC S.A. | GRECIA | 13898 | 2021 |
| ACIDUM ASCORBICUM | ADDITIVA VITAMIN C 1000 mg | compr. eff. | 1000mg | DR. B. SCHEFFLER NACHF. GMBH & CO. KG | GERMANIA | 13894 | 2021 |
| ACIDUM RISEDRONICUM | ACTONEL 35 mg | compr. gastrorez. | 35mg | THERAMEX IRELAND LIMITED | IRLANDA | 13897 | 2021 |
| ALFACALCIDOLUM | MEDIRAZIN 0,25 micrograme | caps. moi | 0,25 micrograme | ZENIVA K.S. | REPUBLICA CEHA | 13975 | 2021 |
| ALFACALCIDOLUM | MEDIRAZIN 0,5 micrograme | caps. moi | 0,50 micrograme | ZENIVA K.S. | REPUBLICA CEHA | 13976 | 2021 |
| ALFACALCIDOLUM | MEDIRAZIN 1 microgram | caps. moi | 1microgram | ZENIVA K.S. | REPUBLICA CEHA | 13977 | 2021 |
| AMOXICILLINUM | AMOXICILINA AUROBINDO 500 mg | compr. film. | 500mg | AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13926 | 2021 |
| AMOXICILLINUM | AMOXICILINA AUROBINDO 1000 mg | compr. film. | 1000mg | AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13927 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ARIPIPRAZOLUM | ASTORET 10 mg | compr. orodispersabile | 10mg | TERAPIA S.A. | ROMANIA | 13875 | 2021 |
| ARIPIPRAZOLUM | ASTORET 15 mg | compr. orodispersabile | 15mg | TERAPIA S.A. | ROMANIA | 13876 | 2021 |
| ARIPIPRAZOLUM | ASTORET 30 mg | compr. orodispersabile | 30mg | TERAPIA S.A. | ROMANIA | 13877 | 2021 |
| BILASTINUM | NESTIBIL 20 mg | compr. | 20mg | ZENTIVA, K.S. | REPUBLICA CEHA | 13978 | 2021 |
| BILASTINUM | BILASTINA TIEFENBACHER 20 mg | compr. | 20mg | ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH & CO. KG | GERMANIA | 13947 | 2021 |
| BISOPROLOLUM | CONARET 1,25 mg | compr. | 1,25mg | ZENTIVA, K.S. | REPUBLICA CEHA | 13881 | 2021 |
| BISOPROLOLUM | CONARET 2,5 mg | compr. | 2,5mg | ZENTIVA, K.S. | REPUBLICA CEHA | 13882 | 2021 |
| BISOPROLOLUM | CONARET 5 mg | compr. | 5mg | ZENTIVA, K.S. | REPUBLICA CEHA | 13883 | 2021 |
| BISOPROLOLUM | CONARET 10 mg | compr. | 10mg | ZENTIVA, K.S. | REPUBLICA CEHA | 13884 | 2021 |
| CABAZITAXELUM | ELEBER 60 mg | conc. + solv. pt. sol. perf. | 60 mg | ZENTIVA K.S. | REPUBLICA CEHA | 13967 | 2021 |
| CEFIXIMUM | CEFIXIMA AUROBINDO 200 mg | compr. film. | 200mg | AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13961 | 2021 |
| CEFIXIMUM | CEFIXIMA AUROBINDO 400 mg | compr. film. | 400mg | AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13962 | 2021 |
| CEFUROXIMUM | CEFEROXAN 250 mg | compr. film. | 250mg | KRKA, D.D., NOVO MESTO | SLOVENIA | 13857 | 2021 |
| CEFUROXIMUM | CEFEROXAN 500 mg | compr. film. | 500mg | KRKA, D.D., NOVO MESTO | SLOVENIA | 13858 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CLINDAMYCINUM | CLINDAMICINA HAMELN 150 mg/ml | sol inj./perf. | 150mg/ml | HAMELN PHARMA GMBH | GERMANIA | 13946 | 2021 |
| COLECALCIFEROLUM | VITAMINA D3 FRESENIUS 14400 UI/ml | pic. orale, sol. | 14400UI/ml | FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13852 | 2021 |
| COMBINATII | SEPTAZULEN PLUS MIERE SI LAMAIE 2 mg/0,6 mg/1,2 mg | pastile | 2mg/ 0,6mg/ 1,2mg | PHARMA NET SOLUTIONS S.R.L. | ROMANIA | 13973 | 2021 |
| COMBINATII | SEPTAZULEN PLUS PORTOCALE 2 mg/0,6 mg/1,2 mg | pastile | 2mg/ 0,6mg/ 1,2mg | PHARMA NET SOLUTIONS S.R.L. | ROMANIA | 13974 | 2021 |
| COMBINATII | GRIPOFF MAX 1000 mg/200 mg/4 mg | granule pt. susp. orala | 1000mg/ 200mg/4mg | SLAVIA PHARM S.R.L. | ROMANIA | 13893 | 2021 |
| COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM) | BEVACOMB 5 mg/80mg | compr. film. | 5mg/80mg | ACTAVIS GROUP PTC EHF. | ISLANDA | 13941 | 2021 |
| COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM) | BEVACOMB 5 mg/160mg | compr. film. | 5mg/160mg | ACTAVIS GROUP PTC EHF. | ISLANDA | 13942 | 2021 |
| COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM) | BEVACOMB 10 mg/160mg | compr. film. | 10mg/ 160mg | ACTAVIS GROUP PTC EHF. | ISLANDA | 13943 | 2021 |
| COMBINATII (ARTICAINUM+ ADRENALINUM) | ORABLOC 1:100.000 40 mg/ml+ 0,01 mg/ml | sol inj. | 40mg/ml+ 0,01mg/ml | PIERREL S.P.A. | ITALIA | 13911 | 2021 |
| COMBINATII (ARTICAINUM+ ADRENALINUM) | ORABLOC 1:200.000 40 mg/ml+ 0,005 mg/ml | sol inj. | 40mg/ml+ 0,005mg/ml | PIERREL S.P.A. | ITALIA | 13912 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| COMBINATII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM) | SYMBICORT 160 micrograme/ 4,5 micrograme/inhalatie | susp. de inhalat presurizata | 160 Micrograme/ 4,5 micrograme | ASTRAZENECA AB | SUEDIA | 13866 | 2021 |
| COMBINATII (ETINILESTRADIOLUM+ DROSPIRENONUM) | MIDIANA ZILNIC | compr. film. | 0,03mg/ 3mg | GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. | ROMANIA | 13856 | 2021 |
| COMBINATII (IBUPROFENUM+ PSEUDOEFEDRINUM) | TEDOLFEN 200 mg/ 30 mg (vezi R01BA52) | compr. film. | 200mg/ 30mg | TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. | ROMANIA | 13916 | 2021 |
| COMBINATII (IBUPROFENUM+ PSEUDOEFEDRINUM) | TEDOLFEN 200 mg/ 30 mg (vezi R05X) | compr. film. | 200mg/ 30mg | TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. | ROMANIA | 13916 | 2021 |
| COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM) | TADOGLEN 150 mg/37,5 mg/200 mg | compr. film. | 150mg/ 37,5mg/ 200mg | GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O. | REPUBLICA CEHA | 13969 | 2021 |
| COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM) | TADOGLEN 100 mg/25 mg/200 mg | compr. film. | 100mg/ 25mg/ 200 mg | GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O. | REPUBLICA CEHA | 13968 | 2021 |
| COMBINATII (PARACETAMOLUM+ CAFEINUM) | PANACIT EXTRA 500 mg/65 mg | compr. | 500mg/ 65mg | DR. MAX PHARMA S.R.O. | REPUBLICA CEHA | 13879 | 2021 |
| COMBINATII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM) | PERINDOPRIL TOSILAT/INDAPAMIDA TEVA 10 mg/2,5 mg | compr. film. | 10mg/ 2,5mg | TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. | ROMANIA | 13965 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM) | VIVACE PLUS 5 mg/5 mg | caps. | 5mg/5mg | ACTAVIS GROUP PTC EHF. | ISLANDA | 13848 | 2021 |
| COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM) | VIVACE PLUS 5 mg/10 mg | caps. | 5mg/10mg | ACTAVIS GROUP PTC EHF. | ISLANDA | 13849 | 2021 |
| COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM) | VIVACE PLUS 10 mg/5 mg | caps. | 10mg/5mg | ACTAVIS GROUP PTC EHF. | ISLANDA | 13850 | 2021 |
| COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM) | VIVACE PLUS 10 mg/10 mg | caps. | 10mg/10mg | ACTAVIS GROUP PTC EHF. | ISLANDA | 13851 | 2021 |
| COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM) | COREYRA 5 mg/5mg | caps. | 5mg/5mg | SWYSSI AG | GERMANIA | 13951 | 2021 |
| COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM) | COREYRA 10 mg/5mg | caps. | 10mg/5mg | SWYSSI AG | GERMANIA | 13952 | 2021 |
| DARUNAVIRUM | DARUNAVIR TEVA 600 mg | compr. film. | 600mg | TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. | ROMANIA | 13945 | 2021 |
| DASATINIBUM | DASATINIB SUN 20 mg | compr. film. | 20mg | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V. | OLANDA | 13869 | 2021 |
| DASATINIBUM | DASATINIB SUN 50 mg | compr. film. | 50mg | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V. | OLANDA | 13870 | 2021 |
| DASATINIBUM | DASATINIB SUN 70 mg | compr. film. | 70mg | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V. | OLANDA | 13871 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DASATINIBUM | DASATINIB SUN 80 mg | compr. film. | 80mg | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V. | OLANDA | 13872 | 2021 |
| DASATINIBUM | DASATINIB SUN 100 mg | compr. film. | 100mg | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V. | OLANDA | 13873 | 2021 |
| DASATINIBUM | DASATINIB SUN 140 mg | compr. film. | 140mg | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V. | OLANDA | 13874 | 2021 |
| DESLORATADINUM | LORDESTIN 0,5 mg/ml | sol. orala | 0,5mg/ml | GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. | ROMANIA | 13959 | 2021 |
| DIFENHIDRAMINUM | DERMODRIN 30 mg/2 ml | sol inj. | 30mg/2ml | PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GMBH | AUSTRIA | 13919 | 2021 |
| DIOSMINUM (COMBINATII) | DEVARILEX 450 mg/50 mg | compr. film. | 450mg/50mg | BIOFARM S.A. | ROMANIA | 13846 | 2021 |
| DIOSMINUM (COMBINATII) | ZEFLAVON 500 mg | compr. film. | 500mg | ZENTIVA, K.S. | REPUBLICA CEHA | 13860 | 2021 |
| DUTASTERIDUM | DERIDUST 0,5 mg | caps. moi | 0,5mg | HEATON K.S. | REPUBLICA CEHA | 13865 | 2021 |
| DUTASTERIDUM | AVATERID 0,5 mg | caps. moi | 0,5mg | SANDOZ S.R.L. | ROMANIA | 13855 | 2021 |
| EMTRICITABINUM+ TENOFOVIRUM DISOPROXIL | EMTRICITABINA/ TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 200 mg/245 mg | compr. film. | 200mg/ 245mg | TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. | ROMANIA | 13984 | 2021 |
| ESOMEPRAZOLUM | ESOMEPRAZOL ROMPHARM 40 mg | pulb. pt. sol. inj./perf. | 40mg | ROMPHARM COMPANY S.R.L. | ROMANIA | 13918 | 2021 |
| ESTRADIOLUM | LENZETTO 1,53 mg/doza | spray transdermic, sol. | 1,53mg/doza | GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. | ROMANIA | 13913 | 2021 |
| ETORICOXIBUM | ETORICOXIB STADA 30 mg | compr. film. | 30mg | STADA ARZNEIMITTEL AG | GERMANIA | 13861 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ETORICOXIBUM | ETORICOXIB STADA 60 mg | compr. film. | 60mg | STADA ARZNEIMITTEL AG | GERMANIA | 13862 | 2021 |
| ETORICOXIBUM | ETORICOXIB STADA 90 mg | compr. film. | 90mg | STADA ARZNEIMITTEL AG | GERMANIA | 13863 | 2021 |
| ETORICOXIBUM | ETORICOXIB STADA 120 mg | compr. film. | 120mg | STADA ARZNEIMITTEL AG | GERMANIA | 13864 | 2021 |
| GLATIRAMER ACETAT | REMUREL 20 mg/ml | sol. inj. in seringa preumpluta | 20mg/ml | ALVOGEN IPCO S.AR.L | LUXEMBURG | 13878 | 2021 |
| IBUPROFENUM | IBUPROFEN ZENTIVA 400 mg | compr. film. | 400 mg | ZENIVA K.S. | REPUBLICA CEHA | 13917 | 2021 |
| IBUPROFENUM | INFLANOR 400 mg | compr. film. | 400mg | ZENIVA, K.S. | REPUBLICA CEHA | 13905 | 2021 |
| IMATINIBUM | LATIB 100 mg | caps. | 100mg | EGIS PHARMACEUTICALS PLC | UNGARIA | 13980 | 2021 |
| IMATINIBUM | LATIB 400 mg | caps. | 400mg | EGIS PHARMACEUTICALS PLC | UNGARIA | 13981 | 2021 |
| IVERMECTINUM | SOOLANTRA 10 mg/g | crema | 10mg/g | GALDERMA INTERNATIONAL | FRANTA | 13854 | 2021 |
| KETOPROFENUM | KETOPROFEN TIS 25 mg/g | gel | 25mg/g | TIS FARMACEUTIC S.A. | ROMANIA | 13845 | 2021 |
| LANREOTIDUM | MYTOLAC 60 mg | sol inj. in seringa preumpluta | 60mg | AMDIPHARM LIMITED | IRLANDA | 13886 | 2021 |
| LANREOTIDUM | MYTOLAC 90 mg | sol inj. in seringa preumpluta | 90mg | AMDIPHARM LIMITED | IRLANDA | 13887 | 2021 |
| LANREOTIDUM | MYTOLAC 120 mg | sol inj. in seringa preumpluta | 120mg | AMDIPHARM LIMITED | IRLANDA | 13888 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LENALIDOMIDUM | LENALIDOMIDA ALKALOID-INT 5 mg | caps. | 5mg | ALKALOID - INT D.O.O. | SLOVENIA | 13907 | 2021 |
| LENALIDOMIDUM | LENALIDOMIDA ALKALOID-INT 10 mg | caps. | 10mg | ALKALOID - INT D.O.O. | SLOVENIA | 13908 | 2021 |
| LENALIDOMIDUM | LENALIDOMIDA ALKALOID-INT 15 mg | caps. | 15mg | ALKALOID - INT D.O.O. | SLOVENIA | 13909 | 2021 |
| LENALIDOMIDUM | LENALIDOMIDA ALKALOID-INT 25 mg | caps. | 25mg | ALKALOID - INT D.O.O. | SLOVENIA | 13910 | 2021 |
| LEVOFLOXACINUM | FLERADAY 250 mg | compr. film. | 250 mg | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13939 | 2021 |
| LEVOFLOXACINUM | FLERADAY 500 mg | compr. film. | 500 mg | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13940 | 2021 |
| LEVOSULPIRIDUM | LEVIDE 25 mg | compr. | 25mg | MEDOCHEMIE LIMITED | CIPRU | 13902 | 2021 |
| LEVOSULPIRIDUM | LEVIDE 50 mg | compr. | 50mg | MEDOCHEMIE LIMITED | CIPRU | 13903 | 2021 |
| LEVOSULPIRIDUM | LEVIDE 100 mg | compr. | 100mg | MEDOCHEMIE LIMITED | CIPRU | 13904 | 2021 |
| METFORMINUM | BROTMIN 500 mg | compr. film. | 500mg | MEDOCHEMIE IBERIA S.A. | PORTUGALIA | 13920 | 2021 |
| METFORMINUM | BROTMIN 850 mg | compr. film. | 850mg | MEDOCHEMIE IBERIA S.A. | PORTUGALIA | 13921 | 2021 |
| METFORMINUM | BROTMIN 1000 mg | compr. film. | 1000mg | MEDOCHEMIE IBERIA S.A. | PORTUGALIA | 13922 | 2021 |
| METOPROLOLUM | METOPROLOL MEDREG 50 mg | compr. film. | 50mg | MEDREG S.R.O. | REPUBLICA CEHA | 13900 | 2021 |
| METOPROLOLUM | METOPROLOL MEDREG 100 mg | compr. film. | 100mg | MEDREG S.R.O. | REPUBLICA CEHA | 13901 | 2021 |
| METRONIDAZOLUM | METRONIDAZOL ARENA 125 mg | caps. | 125mg | ARENA GROUP S.A. | ROMANIA | 13842 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| METRONIDAZOLUM | METRONIDAZOL ARENA 500 mg | caps. | 500 mg | ARENA GROUP S.A. | ROMANIA | 13843 | 2021 |
| NORADRENALINUM | NORADRENALINA SUN 0,5 mg/ml | sol. perf. in seringa preumpluta | 0,5mg/ml | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V. | OLANDA | 13891 | 2021 |
| NORADRENALINUM | NORADRENALINA KABI 1 mg/ml | conc. pt. sol. perf. | 1mg/ml | FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13889 | 2021 |
| OFLOXACINUM | OFLOXACINA LAROPHARM 200 mg | compr. film. | 200mg | LAROPHARM S.R.L. | ROMANIA | 13844 | 2021 |
| OLMESARTANUM MEDOXOMILUM+ AMLODIPINUM | REVERANTZA 20 mg/5 mg | compr. film. | 20mg/5mg | SWYSSI AG | GERMANIA | 13840 | 2021 |
| OLMESARTANUM MEDOXOMILUM+ AMLODIPINUM | REVERANTZA 40 mg/5 mg | compr. film. | 40mg/5mg | SWYSSI AG | GERMANIA | 13841 | 2021 |
| PALONOSETRONUM | PALONOSETRON FRESENIUS KABI 250 microgame | sol. inj. | 250 micro-grame | FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13949 | 2021 |
| PALONOSETRONUM | PALONOSETRON FRESENIUS KABI 250 microgame | sol. inj. in seringa preumpluta | 250 micro-grame | FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13950 | 2021 |
| PAZOPANIB | PAZOPANIB ADALVO 200 mg | compr. film. | 200mg | ADALVO LIMITED | MALTA | 13923 | 2021 |
| PEMETREXEDUM | PEMETREXED DITROMETAMINA DR. REDDY'S 500 mg | pulb. pt. conc. pt. sol. perf. | 500mg | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13960 | 2021 |
| PEMETREXEDUM | PEMETREXED DITROMETAMINA DR. REDDY'S 1000 mg | pulb. pt. conc. pt. sol. perf. | 1000mg | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13839 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| POVIDONUM IODINATUM | IOD POVIDONA YES PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT SERVICES GMBH 7,7 mg/ml | sol. cut./sol. bucofaringiana | 7,7mg/ml | YES PHARMACEUTICALS DEVELOPMENT SERVICES GMBH | GERMANIA | 13880 | 2021 |
| RASAGILINUM | RASIGEROLAN 1 mg | compr. | 1mg | G.L. PHARMA GMBH | AUSTRIA | 13885 | 2021 |
| RIVAROXABANUM | RIVAROXABAN TEVA 2,5 mg | compr. film. | 2,5mg | TEVA B.V. | OLANDA | 13835 | 2021 |
| RIVAROXABANUM | RIVAROXABAN TEVA 10 mg | compr. film. | 10mg | TEVA B.V. | OLANDA | 13836 | 2021 |
| RIVAROXABANUM | RIVAROXABAN TEVA 15 mg | compr. film. | 15mg | TEVA B.V. | OLANDA | 13837 | 2021 |
| RIVAROXABANUM | RIVAROXABAN TEVA 20 mg | compr. film. | 20mg | TEVA B.V. | OLANDA | 13838 | 2021 |
| RIVAROXABANUM | RIVAROXABAN G.L. PHARMA 10 mg | compr. film. | 10mg | G.L. PHARMA GMBH | AUSTRIA | 13953 | 2021 |
| RIVAROXABANUM | RIVAROXABAN G.L. PHARMA 15 mg | compr. film. | 15mg | G.L. PHARMA GMBH | AUSTRIA | 13954 | 2021 |
| RIVAROXABANUM | RIVAROXABAN G.L. PHARMA 20 mg | compr. film. | 20mg | G.L. PHARMA GMBH | AUSTRIA | 13955 | 2021 |
| SILODOSINUM | SILODOSIN MSN 4 mg | caps. | 4mg | MSN LABS EUROPE LIMITED | MALTA | 13956 | 2021 |
| SILODOSINUM | SILODOSIN MSN 8 mg | caps. | 8mg | MSN LABS EUROPE LIMITED | MALTA | 13957 | 2021 |
| SITAGLIPTINUM | ADIMUPLAN 100 mg | compr. film. | 100mg | SANDOZ S.R.L. | ROMANIA | 13924 | 2021 |
| SITAGLIPTINUM | SIMLERID 100 mg | compr. film. | 100mg | SANDOZ S.R.L. | ROMANIA | 13925 | 2021 |
| SORAFENIBUM | SORAFENIB ALVOGEN 200 mg | compr. film. | 200mg | ALVOGEN PHARMA TRADING EUROPE EOOD | BULGARIA | 13966 | 2021 |
| SORAFENIBUM | SORAFENIB SANDOZ 400 mg | compr. film. | 400mg | SANDOZ S.R.L. | ROMANIA | 13979 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SUGAMMADEXUM | SUGAMMADEX ROMPHARM 100 mg/ml | sol inj. | 100mg/ml | ROMPHARM COMPANY S.R.L. | ROMANIA | 13906 | 2021 |
| SUGAMMADEXUM | SUGAMMADEX TERAPIA 100 mg/ml | sol inj. | 100mg/ml | TERAPIA S.A. | ROMANIA | 13896 | 2021 |
| SUGAMMADEXUM | SUGAMMADEX SANDOZ 100 mg/ml | sol inj. | 100mg/ml | SANDOZ S.R.L. | ROMANIA | 13958 | 2021 |
| TADALAFILUM | GEROCILAN 5 mg | compr. film. | 5mg | LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H. | AUSTRIA | 13970 | 2021 |
| TADALAFILUM | GEROCILAN 10 mg | compr. film. | 10mg | LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H. | AUSTRIA | 13971 | 2021 |
| TADALAFILUM | GEROCILAN 20 mg | compr. film. | 20mg | LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H. | AUSTRIA | 13972 | 2021 |
| TEMSIROLIMUSUM | TEMSIROLIMUS ACCORD 30 mg | conc. si solv. pt. sol. perf. | 30mg | ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z.O.O. | POLONIA | 13948 | 2021 |
| TENOFOVIRUM DISOPROXIL | VIROFOB 245 mg | compr. film. | 245mg | LABORMED PHARMA S.A. | ROMANIA | 13853 | 2021 |
| TESTOSTERONUM | ANDROGEL 16,2 mg/g | gel | 16,2mg/g | BESINS HEALTHCARE | BELGIA | 13859 | 2021 |
| TIOTROPIUM | GREGAL 10 microgame | pulb. de inhal. capsula | 10microgame | TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. | ROMANIA | 13985 | 2021 |
| TOBRAMYCINUM | TOBRAMICINA VIA PHARMA 300 mg/5 ml | sol. de inhalat prin nebulizator | 300mg/5ml | UAB VIA PHARMA | LITUANIA | 13868 | 2021 |
| VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS ACELULAR | ADACEL | susp. inj. in seringa preumpluta | | SANOFI PASTEUR | FRANTA | 13847 | 2021 |
| VORICONAZOLUM | VEDIDA 200 mg | pulb. pt. sol. perf. | 200mg | MEDOCHEMIE LTD. | CIPRU | 13890 | 2021 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XYLOMETAZOLINUM+ DEXPANTHENOLUM | OLYNTH DUO 1 mg/ml+50 mg/ml | spray nazal, sol. | 1mg/ml+ 50mg/ml | FAMAR HEALTHCARE (IRELAND) LIMITED | IRLANDA | 13892 | 2021 |
| ZOLPIDEMUM | ZOLPIDEM AUROBINDO 5 mg | compr. film. | 5mg | AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13963 | 2021 |
| ZOLPIDEMUM | ZOLPIDEM AUROBINDO 10 mg | compr. film. | 10mg | AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L. | ROMANIA | 13964 | 2021 |

## Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată la nivelul Agenţiei Europene a Medicamentului (EMA), pentru care s-a notificat intenţia de punere pe piaţă în România în trim. II 2021

| DCI | Denumire Comerciala | Forma Farm. | Conc. | Firma Detinatoare | Tara Detinatoare | Nr. APP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SELUMETINIBUM | KOSELUGO 10 mg | caps. | 10mg | ASTRAZENECA AB | SUEDIA | 1552 | 2021 |
| SELUMETINIBUM | KOSELUGO 25 mg | caps. | 25mg | ASTRAZENECA AB | SUEDIA | 1552 | 2021 |
| SATRALIZUMABUM | ENSPRYNG 120 mg | sol inj. in seringa preumpluta | 120 mg | ROCHE REGISTRATION GMBH | GERMANIA | 1559 | 2021 |
| TRALOKINUMABUM | ADTRALZA 150 mg | sol inj. in seringa preumpluta | 150mg/ml | LEO PHARMA A/S | DANEMARCA | 1554 | 2021 |
| COMBINATII (DROSPIRENONUM+ ESTETROLUM) | DROVELIS 3 mg/14,2 mg | compr. film. | 3mg/ 14,2mg | GEDEON RICHTER PLC. | UNGARIA | 1547 | 2021 |
| HYDROCORTISONUM | EFMODY 20 mg | caps. elib. modif. | 20mg | DIURNAL EUROPE B.V | OLANDA | 1549 | 2021 |
| HYDROCORTISONUM | EFMODY 10 mg | caps. elib. modif. | 10mg | DIURNAL EUROPE B.V | OLANDA | 1549 | 2021 |
| HYDROCORTISONUM | EFMODY 5 mg | caps. elib. modif. | 5mg | DIURNAL EUROPE B.V | OLANDA | 1549 | 2021 |