ROMÂNIA

Buletin informativ

An 23, Nr. 2 (90), trim. II 2021

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Ordine ale ministrului sănătăţii

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2021

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

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDMR în trim. I 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. I 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

Ordine ale ministrului sănătăţii

Ordin nr. 551 din 29 aprilie 2021 privind modificarea Ordinului ministrului sănătăţii publice nr. 895/2006 pentru aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de punere pe piaţă şi supravegherea medicamentelor de uz uman şi pentru abrogarea Ordinului ministrului sănătăţii publice nr. 1.203/2006 privind aprobarea modalităţii de radiere de către Agenţia Naţională a Medicamentului a cererilor de autorizare de punere pe piaţă pentru medicamente de uz uman ……...4

Ordin 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*) ……..19

Ordin nr. 740 din 27 mai 2021 privind aprobarea Listei medicamentelor imunomodulatoare şi destinate managementului coagulopatiei cuprinse în Protocolul de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, aprobat prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, a căror distribuţie în afara teritoriului României se suspendă temporar, pe o perioadă de 6 luni ….....963

Ordin nr. 937 din 17 iunie 2021 pentru completarea anexei la Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.582/2020 privind aprobarea preţurilor cu ridicata şi cu amănuntul pentru medicamente ce pot fi comercializate în baza autorizaţiei de import paralel sau în baza autorizaţiei de distribuţie paralelă ……...968

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2021 970

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDMR în trim. I 2021 971

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDMR în trim I 2021 972

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. I 2021 990

Ministerul Sănătăţii

ORDIN Nr. 551
din 29 aprilie 2021

privind modificarea Ordinului ministrului sănătăţii publice nr. 895/2006 pentru aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de punere pe piaţă şi supravegherea medicamentelor de uz uman şi pentru abrogarea Ordinului ministrului sănătăţii publice nr. 1.203/2006 privind aprobarea modalităţii de radiere de către Agenţia Naţională a Medicamentului a cererilor de autorizare de punere pe piaţă pentru medicamente de uz uman

Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 508 din 17 mai 2021

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 439 din 29.04.2021 al Direcţiei politica medicamentului, dispozitivelor şi tehnologiilor medicale şi adresele Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România nr. 40.470E din 17.01.2019, nr. 62.017E din 12.06.2020 şi nr. 62.017E din 28.01.2021, înregistrate la Ministerul Sănătăţii cu nr. 641 din 18.01.2019, respectiv cu nr. 66.566 din 12.06.2020 şi nr. 66.566 din 29.01.2021,

având în vedere prevederile cap. III şi X ale titlului XVIII din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile 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. I - Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 895/2006 pentru aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de punere pe piaţă şi supravegherea medicamentelor de uz uman, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 660 din 1 august 2006, cu modificările ulterioare, se modifică după cum urmează:

1. **Titlul se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"ORDIN
pentru aprobarea Reglementărilor privind autorizarea/reînnoirea autorizaţiei de punere pe piaţă şi supravegherea medicamentelor de uz uman"

2. Articolul 1 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"Art. 1 - Se aprobă Reglementările privind autorizarea/reînnoirea autorizaţiei de punere pe piaţă şi supravegherea medicamentelor de uz uman, prevăzute în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin."

3. Anexa se modifică şi se înlocuieşte cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II - La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 1.203/2006 privind aprobarea modalităţii de radiere de către Agenţia Naţională a Medicamentului a cererilor de autorizare de punere pe piaţă pentru medicamente de uz uman, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 832 din 10 octombrie 2006.

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

Ministrul sănătăţii,
Ioana Mihăilă

Anexă
(Anexa la Ordinul nr. 895/2006)

REGLEMENTĂRI
privind autorizarea/reînnoirea autorizaţiei de punere pe piaţă şi supravegherea medicamentelor de uz uman

Cap. I
Dispoziţii generale

Art. 1 - (1) Prezentele reglementări sunt elaborate în aplicarea cap. III "Punerea pe piaţă" şi cap. X "Farmacovigilenţa" din titlul XVIII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

(2) Prezentele reglementări sunt aplicabile în cazul cererilor de autorizare de punere pe piaţă, precum şi al cererilor de reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă, depuse prin procedură naţională, prin procedura de recunoaştere mutuală şi prin procedura descentralizată.

(3) În cazul cererilor de autorizare de punere pe piaţă prin procedură naţională se aplică recomandările ghidurilor referitoare la procedura descentralizată, elaborate de Grupul de coordonare prevăzut la art. 742 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, care pot fi accesate pe website-ul organismului intitulat "Şefii agenţiilor medicamentului" (Heads of Medicines Agencies), http://www.hma.eu/abouthma.html.

(4) În cazul cererilor de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă prin procedură naţională se aplică recomandările ghidului de bună practică al Grupului de coordonare menţionat la alin. (3), versiunea în vigoare la momentul evaluării cererii, care poate fi accesat pe website-ul organismului intitulat "Şefii agenţiilor medicamentului (Heads of Medicines Agencies)"; http://www.hma.eu/95.html.

(5) Medicamentele de uz uman sunt autorizate/reînnoite prin procedura de recunoaştere mutuală şi procedura descentralizată, în conformitate cu dispoziţiile secţiunii a 5-a a cap. III din titlul XVIII din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, ale ghidurilor Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, denumită în continuare ***ANMDMR***, precum şi ale Grupului de coordonare, care sunt publicate pe website-ul organismului intitulat "Şefii agenţiilor medicamentului" (Heads of Medicines Agencies), http://www.hma.eu/abouthma.html.

Art. 2 - Medicamentele de uz uman pot fi puse pe piaţă în România numai după eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă de către ANMDMR, în conformitate

cu prevederile prezentelor reglementări, sau după emiterea deciziei Comisiei Europene pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată.

Art. 3 - Autorizaţia de punere pe piaţă este eliberată de ANMDMR, pentru medicamentele de uz uman care îndeplinesc condiţiile de calitate, siguranţă şi eficacitate prevăzute la art. 706 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 4 - ANMDMR autorizează pentru punere pe piaţă medicamentele de uz uman, precum şi generatorii de radionuclizi, kiturile şi precursorii radionuclidici, aşa cum sunt aceştia definiţi la art. 699 pct. 1, 5 - 11, 33 şi 34 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 5 - ANMDMR decide asupra validării şi evaluării documentaţiei dosarelor depuse în vederea obţinerii autorizaţiei de punere pe piaţă, precum şi asupra eliberării, modificării, suspendării sau retragerii autorizaţiei de punere pe piaţă a unui medicament de uz uman, în concordanţă cu prevederile legale în vigoare.

Cap. II
Depunerea cererilor de autorizare de punere pe piaţă

Art. 6 - (1) În vederea începerii procedurii de autorizare de punere pe piaţă a unui medicament de uz uman, solicitantul trebuie să depună la ANMDMR o cerere conform versiunii în vigoare a modelului publicat pe website-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente, http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html/, respectiv pe site-ul Eudralex vol. 2B, https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en, pentru medicamentele homeopate.

(2) Cererea de autorizare de punere pe piaţă trebuie să fie însoţită de documentele şi informaţiile menţionate la art. 706 alin. (4) şi (5) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi prezentate în anexa la Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 906/2006 pentru aprobarea Normelor şi protocoalelor analitice, farmacotoxicologice şi clinice referitoare la testarea medicamentelor, cu modificările ulterioare, şi la art. 783 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

(3) În cazul unui generator de radionuclizi, cererea de autorizare de punere pe piaţă trebuie să conţină şi informaţiile şi documentele menţionate la art. 707 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 7 - În conformitate cu dispoziţiile titlului XVIII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pot exista următoarele tipuri de cereri de autorizare:

a) cerere de autorizare de punere pe piaţă bazată pe documentaţie proprie, completă, cu date administrative şi informaţii privind calitatea, siguranţa şi eficacitatea medicamentului. Documentaţia depusă pentru o astfel de cerere de autorizare de punere pe piaţă este cea menţionată la art. 706 alin. (4) şi (5) şi art. 783 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare;

b) cerere de autorizare de punere pe piaţă pentru care nu se cer studii toxicologice, farmacologice şi clinice proprii. Solicitantului nu i se va cere să

prezinte rezultatele testelor toxicologice şi farmacologice sau rezultatele studiilor clinice proprii, dacă acesta poate demonstra că:

1. medicamentul este un generic al unui medicament de referinţă, aşa cum este definit la art. 708 alin. (1) şi alin. (2) lit. a) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare;

2. medicamentul conţine una sau mai multe substanţe active cu utilizare medicală bine stabilită, conform art. 709 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare;

3. după eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului de referinţă, în baza consimţământului scris şi informat, permite utilizarea documentaţiei farmaceutice, preclinice şi clinice din dosarul medicamentului, în vederea examinării solicitărilor ulterioare, conform art. 711 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare;

c) cerere de autorizare de punere pe piaţă pentru care este necesară furnizarea rezultatelor unor teste preclinice şi a unor studii clinice corespunzătoare statutului de încadrare a medicamentului:

1. atunci când, conform art. 708 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, medicamentul nu se încadrează în definiţia unui medicament generic;

2. atunci când, conform art. 708 alin. (4) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, medicamentul biologic, similar cu un medicament biologic de referinţă, nu îndeplineşte condiţiile pentru a se încadra în definiţia medicamentului generic;

3. atunci când, conform art. 710 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, medicamentele conţin substanţe active care intră în compoziţia unor medicamente autorizate, dar care nu au fost încă utilizate într-o combinaţie în scop terapeutic;

4. medicamente din plante medicinale cu utilizare tradiţională, conform art. 718 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare;

5. medicamente homeopate, conform art. 714 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare; solicitantul depune la ANMDMR cererea pentru medicamente homeopate conform modelului prevăzut la art. 6 alin. (1).

Art. 8 - (1) Odată cu documentaţia menţionată la art. 6 alin. (2), solicitantul trebuie să depună şi rapoartele detaliate ale experţilor, în conformitate cu prevederile art. 713 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale părţii I - Cerinţele dosarului standardizat de autorizare de punere pe piaţă pct. 2 modulul 2 - Rezumate din anexa la Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 906/2006, cu modificările ulterioare.

(2) În acord cu calificarea şi experienţa profesională, experţii trebuie:

a) să furnizeze rapoarte detaliate care să cuprindă observaţiile lor asupra documentaţiei chimice, farmaceutice şi biologice (modulul 3 din dosarul standardizat de autorizare), documentaţiei nonclinice (modulul 4 din dosarul standardizat de autorizare) şi documentaţiei clinice (modulul 5 din dosarul standardizat de autorizare) prevăzute în anexa la Ordinul ministrului sănătăţii

publice nr. 906/2006, cu modificările ulterioare, cu descrierea obiectivă a rezultatelor din punct de vedere calitativ şi cantitativ;

b) să prezinte observaţiile în conformitate cu prevederile părţii I - Cerinţele dosarului standardizat de autorizare de punere pe piaţă pct. 2 modulul 2 - Rezumate din anexa la Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 906/2006, cu modificările ulterioare;

c) dacă este cazul, să precizeze motivele pentru utilizarea datelor bibliografice menţionate la art. 7 lit. b) pct. 2.

Art. 9 - (1) Pentru medicamentele care conţin entităţi chimice, cererea de autorizare de punere pe piaţă trebuie să fie însoţită de machetele ambalajelor; în timpul procedurii de evaluare se pot solicita eşantioane de medicament, prezentate în ambalajele care urmează să fie puse pe piaţă sau în machete ale acestora (ori în ambalaje autorizate în ţara de origine şi prezentate într-o limbă de circulaţie internaţională).

(2) Pentru produsele biologice, cererea de autorizare de punere pe piaţă trebuie să fie însoţită de numărul necesar de eşantioane în acord cu specificaţia de calitate pentru efectuarea analizei complete, precum şi de sumarul protocolului de lot şi certificatul de conformitate emis de producător.

(3) ANMDMR poate solicita analiza de laborator, conform prevederilor art. 728 lit. b) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pentru a verifica procedurile analitice propuse de fabricant. În acest caz, în maximum 100 de zile de la validarea cererii de autorizare se transmite solicitantului o adresă prin care i se cere să transmită, în vederea analizei de laborator, următoarele materiale: eşantioane de medicament prezentate în ambalajele în care urmează să fie puse pe piaţă sau în machete ale ambalajelor, în cantităţile necesare pentru a permite verificarea metodelor de analiză prezentate în documentaţia chimico-farmaceutică şi biologică, precum şi etaloane din substanţa activă şi impurităţi sau alte componente; dacă medicamentul este prezentat în mai multe mărimi de ambalaj, analiza de laborator se efectuează pe produsul ambalat în cea mai mică mărime de ambalaj.

(4) ANMDMR poate solicita, în timpul procesului de evaluare a documentaţiei, efectuarea unei inspecţii la locul/locurile de fabricaţie şi/sau a unei inspecţii la locul/locurile de desfăşurare a testelor preclinice şi/ori a studiilor clinice, precum şi/sau o inspecţie la deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă ori la oricare dintre firmele angajate de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru efectuarea activităţilor descrise în cap. X al titlului XVIII din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pentru verificarea îndeplinirii cerinţelor şi conformităţii sistemului de farmacovigilenţă de către inspectorii ANMDMR, conform prevederilor art. 728 lit. d) şi art. 857 alin. (8) lit. d) şi e) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 10 - Pentru fiecare formă farmaceutică şi concentraţie diferită ale unui medicament, prezentate sub aceeaşi denumire comercială, se depune cerere de autorizare de punere pe piaţă separată.

Art. 11 - (1) Cererea electronică de autorizare şi scrisoarea care însoţeşte depunerea documentaţiei de autorizare se transmit, semnate, împreună cu documentaţia pentru autorizarea de punere pe piaţă în format electronic, prin portalul comun de aplicare electronică, CESP, pe site-ul https://cespportal.hma.eu/Account/Login?ReturnUrl=%2f, sau pe suport electronic (CD/DVD), modulele 1 - 5 în format eCTD (document electronic tehnic comun).

(2) Documentaţia de autorizare se poate transmite, alternativ, şi pe suport electronic (CD/DVD), însoţită de originalele semnate, pe suport hârtie, ale cererii electronice de autorizare şi ale scrisorii de însoţire prevăzute la alin. (1).

(3) În scrisoarea de însoţire a documentaţiei de autorizare solicitantul trebuie să menţioneze conformitatea datelor existente în documentaţia depusă în format electronic/pe suport electronic cu documentaţia originală.

(4) Datele suplimentare solicitate pentru cererile de autorizare prin procedurile de recunoaştere mutuală sau descentralizată se pot accesa pe website-ul organismului intitulat "Şefii agenţiilor medicamentului" (Heads of Medicines Agencies), http://www.hma.eu/.

Art. 12 - Documentaţia trebuie prezentată strict în ordinea prevăzută în documentul tehnic comun publicat în Eudralex volumul 2B.

Art. 13 - Documentaţia se depune/transmite în limba română sau engleză.

Art. 14 - (1) Tariful de autorizare de punere pe piaţă, prevăzut la art. 893 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi tarifele aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii pentru activităţile desfăşurate de ANMDMR, conform prevederilor prezentelor reglementări, se plătesc conform normelor ANMDMR privind modul de efectuare a plăţii.

(2) Dacă a fost necesară analiza de laborator, tarifele pentru controlul de laborator, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii, se plătesc după finalizarea analizei de laborator.

(3) Dacă este cazul, în etapa de validare a cererii de autorizare se fac regularizări ale tarifelor, astfel încât acestea să corespundă tipului de medicament pentru care se solicită autorizarea.

Cap. III
Procedura de autorizare de punere pe piaţă

Art. 15 - (1) În cazul cererilor de autorizare prin procedură naţională, solicitanţii depun în format letric la ANMDMR sau prin mijloacele electronice de transmitere la distanţă, în conformitate cu prevederile legale în vigoare, scrisoarea de intenţie şi formularul pentru plata tarifului de autorizare corespunzătoare tipului de medicament pentru care se solicită autorizarea, semnate în original sau prin semnătură electronică, cu maximum 30 de zile înaintea depunerii cererii de autorizare şi a documentaţiei prevăzute în cap. II.

(2) În cazul cererilor de autorizare prin procedurile de recunoaştere mutuală şi descentralizată, solicitanţii depun în format letric la ANMDMR sau prin mijloacele electronice de transmitere la distanţă, în conformitate cu prevederile legale în vigoare, scrisoarea de intenţie şi formularul pentru plata tarifului de

autorizare corespunzătoare tipului de medicament pentru care se solicită autorizarea, semnate în original sau prin semnătură electronică, cu maximum 14 zile înaintea depunerii cererii de autorizare şi a documentaţiei prevăzute în cap. II.

Art. 16 - (1) ANMDMR validează cererea de autorizare prin procedură naţională în termen de maximum 30 de zile de la data confirmării încasării sumelor aferente tarifelor prevăzute la art. 14 alin. (1) şi a depunerii/transmiterii cererii de autorizare şi a documentaţiei, iar în cazul procedurilor de recunoaştere mutuală şi descentralizată, în termen de maximum 14 zile de la data depunerii/transmiterii cererii de autorizare şi a documentaţiei prevăzute în cap. II, după confirmarea încasării sumelor aferente tarifelor prevăzute la art. 14 alin. (1).

(2) Prin excepţie de la prevederile alin. (1), dacă în etapa de validare a documentaţiei prevăzute la cap. II se constată că aceasta nu este completă, lista cu documentele/informaţiile necesare pentru validarea cererii de autorizare se transmite solicitantului în cazul procedurii naţionale, respectiv solicitantului şi statului membru de referinţă în cazul procedurilor de recunoaştere mutuală şi descentralizată.

(3) În situaţia prevăzută la alin. (2), ANMDMR validează cererea de autorizare şi documentaţia depusă/transmisă în susţinerea cererii, doar după primirea tuturor documentelor/informaţiilor solicitate.

(4) În cazul procedurii naţionale, după notificarea solicitantului cu privire la validarea cererii de autorizare, începe să se deruleze perioada de 210 zile prevăzută la art. 726 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pentru evaluarea documentaţiei privind eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă.

(5) În cazul procedurii de recunoaştere mutuală şi descentralizată, după notificarea solicitantului şi a statului membru de referinţă cu privire la validarea cererii de autorizare şi informarea ANMDMR de către statul membru de referinţă cu privire la demararea procedurii de autorizare, începe să se deruleze perioada de 210 zile prevăzută la art. 726 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, pentru evaluarea documentaţiei privind eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă.

Art. 17 - În conformitate cu dispoziţiile art. 714 alin. (2), art. 724 alin. (1) şi art. 728 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, ANMDMR verifică conformitatea documentaţiei depuse cu prevederile art. 706, 708 - 711, 714 sau 718, după caz, din Legea nr. 95/2006 republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale Ordinului ministrului sănătăţii publice nr. 906/2006, cu modificările ulterioare, şi examinează dacă toate condiţiile pentru eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă sunt îndeplinite.

Art. 18 - (1) În cazul în care, în timpul procedurii de evaluare a cererilor depuse prin procedură naţională, se constată că documentele/informaţiile transmise nu sunt complete sau conforme, termenul prevăzut la art. 16 alin. (4) se suspendă până la furnizarea de către solicitant, în termenele prevăzute la art. 27, a documentelor/informaţiilor solicitate de către ANMDMR.

(2) În cazul în care, în timpul procedurii de evaluare a cererilor depuse prin procedura de recunoaştere mutuală şi descentralizată, se constată că

documentele/informaţiile transmise nu sunt complete sau conforme, termenul prevăzut la art. 16 alin. (5) se suspendă conform procedurii prevăzute de ghidurile publicate pe website-ul: http://www.hma.eu.

(3) Răspunsurile la solicitările formulate de ANMDMR se prezintă în format eCTD şi se pot depune prin CESP sau pe suport electronic (CD/DVD); pentru procedurile de recunoaştere mutuală şi descentralizată se acceptă depunerea răspunsurilor şi prin e-mail/Eudralink, conform documentului publicat pe website-ul: http://www.hma.eu, în vigoare.

Art. 19 - Procesul de evaluare a documentaţiei de autorizare se finalizează de către evaluatori cu emiterea şi transmiterea către Comisia de autorizare de punere pe piaţă a unui raport final cu recomandarea autorizării de punere pe piaţă a medicamentului respectiv sau a unui raport final cu recomandarea refuzării autorizării de punere pe piaţă.

Art. 20 - (1) În situaţia prevăzută la art. 9 alin. (3), dacă se transmite solicitantului o adresă cu solicitări de eşantioane de medicament, etaloane de substanţă activă şi impurităţi sau alte componente necesare analizei de laborator (de exemplu: substanţe de referinţă nedisponibile comercial, amestecuri placebo etc.), intervalul de timp prevăzut la art. 16 alin. (4) şi (5) se suspendă până la emiterea de către ANMDMR a rezultatelor şi concluziilor privind analiza de laborator.

(2) Face excepţie de la prevederile alin. (1) vaccinul gripal aflat sub incidenţa procedurii de autorizare, pentru care verificarea metodologiei de control şi a probelor se organizează în aşa fel încât testarea să fie efectuată în maximum 60 de zile de la data transmiterii lor.

Art. 21 - (1) După emiterea rapoartelor de evaluare finale şi a eliberării certificatului/certificatelor de analiză, în cazul în care a fost solicitată analiza de laborator, ANMDMR decide asupra eliberării autorizaţiei de punere pe piaţă.

(2) Pentru cererile de autorizare prin procedurile de recunoaştere mutuală şi prin procedură descentralizată, rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul şi informaţiile privind etichetarea aprobate în procedura europeană respectivă, împreună cu machetele, trebuie traduse în limba română de către solicitanţi şi transmise în format electronic la ANMDMR pentru evaluare, în conformitate cu ghidurile Grupului de coordonare menţionat la art. 1 alin. (3), publicate pe website-ul: http://www.hma.eu/cmdh.html.

(3) În cazul procedurilor de recunoaştere mutuală şi descentralizată, ANMDMR redactează anexele (prospectul, rezumatul caracteristicilor produsului şi informaţiile privind etichetarea) numai după transmiterea de către statul membru de referinţă a scrisorii de încheiere favorabile a procedurii europene respective, a traducerii acestor anexe în limba română de către solicitanţi şi formularea opiniei favorabile a Comisiei de autorizare de punere pe piaţă.

Art. 22 - ANMDMR emite autorizaţia de punere pe piaţă, împreună cu cele 5 anexe ale acesteia, după verificarea şi confirmarea încasării tuturor sumelor aferente procedurii de autorizare, conform art. 14 alin. (1) şi (2).

Art. 23 - Autorizaţia de punere pe piaţă conţine datele de identificare a medicamentului (nume de înregistrare, compoziţie, deţinătorul autorizaţiei de

punere pe piaţă, fabricantul sau, după caz, fabricanţii responsabili de eliberarea seriei de produs finit, clasificare ATC, mod de eliberare, ambalaj, termen de valabilitate, condiţii de păstrare, rapoarte periodice actualizate privind siguranţa, plan de management al riscului, măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, angajamente specifice pentru îndeplinirea măsurilor postautorizare, condiţii postautorizare în baza art. 731 sau 732 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, după caz, precum şi numărul autorizaţiei de punere pe piaţă) şi este însoţită de 5 anexe: prospect, rezumatul caracteristicilor produsului, informaţii privind etichetarea, date privind compoziţia calitativă şi cantitativă a medicamentului şi date privind fabricaţia medicamentului, redactate în conformitate cu dispoziţiile ghidurilor europene incluse în volumul 2 al publicaţiei Comisiei Europene "Regulile care guvernează medicamentele de uz uman în Uniunea Europeană", respectiv ale Ghidului Comisiei privind rezumatul caracteristicilor produsului din septembrie 2009, elaborat în acord cu prevederile Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European şi a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman.

Art. 24 - (1) Medicamentele autorizate de punere pe piaţă se înscriu în Nomenclatorul cuprinzând medicamentele de uz uman autorizate de punere pe piaţă în România.

(2) Numărul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să fie înscris pe ambalajul secundar al medicamentului; numărul este format din 3 grupuri de cifre, care reprezintă:

a) numărul autorizaţiei de punere pe piaţă;

b) anul autorizării;

c) numărul corespunzător mărimilor de ambalaj autorizate.

Art. 25 - În situaţia prevăzută la art. 738 alin. (9) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, documentaţia se păstrează şi se arhivează la ANMDMR.

Cap. IV
Radierea cererii de autorizare de punere pe piaţă

Art. 26 - ANMDMR radiază cererile de autorizare de punere pe piaţă pentru medicamente de uz uman în situaţiile în care cererile nu pot fi soluţionate din motive ce ţin de nerespectarea de către solicitant a obligaţiilor care îi revin potrivit prevederilor legale.

Art. 27 - ANMDMR procedează la radierea cererii de autorizare de punere pe piaţă depuse prin procedura naţională în oricare dintre următoarele situaţii:

a) când nu s-a efectuat plata tarifelor aferente unei cereri de autorizare de punere pe piaţă în maximum 60 de zile de la emiterea facturii de către ANMDMR;

b) când solicitantul nu a depus cererea de autorizare şi documentaţia prevăzute la cap. II în maximum 30 de zile;

c) când solicitantul nu a completat documentaţia integral sau nu a răspuns solicitărilor de clarificare formulate de ANMDMR, după cum urmează:

1. în maximum 90 de zile de la data confirmării primirii primei adrese cu toate solicitările consolidate referitoare la documentaţia de susţinere a autorizării medicamentului;

2. în maximum 40 de zile de la data confirmării primirii celei de a doua adrese cu toate solicitările consolidate referitoare la documentaţia de susţinere a autorizării medicamentului;

3. în maximum 30 de zile de la data confirmării primirii celei de a treia adrese cu toate solicitările consolidate referitoare la documentaţia de susţinere a autorizării medicamentului.

Art. 28 - În cazuri excepţionale şi numai pe baza unei justificări adecvate, solicitantul poate depune o cerere de prelungire a perioadei de completare a documentaţiei conform solicitărilor de clasificare formulate de ANMDMR conform art. 27 lit. c) în maximum 60 de zile de la data comunicării primei adrese de solicitare. ANMDMR evaluează cererea de prelungire şi informează solicitantul asupra admiterii sau respingerii acesteia, în maximum 30 de zile de la depunerea cererii de prelungire a perioadei de completare a documentaţiei.

Art. 29 - Sumele plătite de solicitant în contul ANMDMR nu se returnează în cazul radierii cererilor de autorizare de punere pe piaţă.

Art. 30 - (1) Radierea cererii de autorizare nu împiedică solicitantul să depună la ANMDMR o nouă cerere de autorizare de punere pe piaţă.

(2) Depunerea unei noi cereri de autorizare de punere pe piaţă pentru medicamentele a căror cerere a fost radiată obligă la reluarea în întregime a procedurii de autorizare, prin depunerea unei noi documentaţii, în conformitate cu reglementările legale în vigoare, şi plata unor noi tarife de autorizare conform art. 14 alin. (1) şi (2).

Art. 31 - Prevederile art. 27 lit. a) şi art. 29 şi 30 se aplică şi cererilor de autorizare de punere pe piaţă depuse prin procedurile de recunoaştere mutuală sau descentralizată.

Cap. V
Refuzul autorizării de punere pe piaţă

Art. 32 - ANMDMR poate refuza autorizarea de punere pe piaţă a unui medicament, în conformitate cu prevederile art. 740 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 33 - În cazul unei opinii nefavorabile a Comisiei de autorizare de punere pe piaţă a ANMDMR, solicitantul este anunţat în scris despre refuzarea autorizării de punere pe piaţă; refuzarea autorizării de punere pe piaţă este însoţită de un raport justificativ care se bazează pe concluziile rapoartelor de evaluare şi care conţine motivele de refuzare a autorizării.

Art. 34 - În termen de 30 de zile de la primirea raportului justificativ de refuzare a autorizării de punere pe piaţă, solicitantul poate transmite ANMDMR o contestaţie motivată, la care se vor anexa documente justificative.

Art. 35 - Decizia ANMDMR privind soluţionarea contestaţiei se comunică solicitantului în termen de 30 de zile de la primirea acesteia; decizia de soluţionare

a contestaţiei poate fi atacată la instanţa judecătorească de contencios administrativ competentă în condiţiile Legii contenciosului administrativ nr. 554/2004, cu modificările şi completările ulterioare.

Cap. VI
Reînnoirea autorizaţiei de punere pe piaţă

Art. 36 - (1) Autorizaţia de punere pe piaţă este valabilă timp de 5 ani şi poate fi reînnoită la cererea deţinătorului acesteia, pe baza reevaluării raportului risc-beneficiu de către ANMDMR, dacă această autoritate a eliberat autorizaţia.

(2) Autorizaţia de punere pe piaţă reînnoită este valabilă pentru o perioadă nelimitată, conform prevederilor art. 738 alin. (4) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

(3) Prin excepţie de la alin. (2), ANMDMR poate decide, din motive justificate legate de farmacovigilenţă, inclusiv de expunerea unui număr insuficient de pacienţi la medicamentul respectiv, să impună o reînnoire suplimentară pe o perioadă de 5 ani, în conformitate cu dispoziţiile art. 738 alin. (4) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 37 - (1) Cererea pentru reînnoirea autorizaţiei de punere pe piaţă se depune la ANMDMR cu cel puţin 9 luni înainte de data expirării autorizaţiei de punere pe piaţă, conform prevederilor art. 738 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

(2) Solicitantul depune la ANMDMR: o cerere de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentelor de uz uman, al cărei model este publicat pe website-ul http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html/, formularul de plată a tarifului de autorizare conform art. 893 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi a tarifelor corespunzătoare procedurilor de reînnoire aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii pentru activitatea de reînnoire desfăşurată de ANMDMR, versiunea consolidată a dosarului cu privire la calitate, siguranţă şi eficacitate, inclusiv evaluarea datelor conţinute de rapoartele privind reacţiile adverse suspectate şi rapoartele periodice actualizate privind siguranţa, transmise în conformitate cu cap. X din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi orice alte informaţii noi relevante care pot afecta raportul risc-beneficiu al medicamentului, precum şi lista tuturor variaţiilor depuse după acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă.

(3) Cererea electronică de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă, scrisoarea care însoţeşte depunerea documentaţiei de reînnoire, semnate, şi documentaţia pentru reînnoirea autorizaţiei de punere pe piaţă se depun în format electronic prin CESP sau pe suport electronic (CD/DVD), modulele 1 şi 2 în format eCTD-EU; în cazul depunerii documentaţiei de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă pe suport electronic (CD/DVD), aceasta este însoţită de originalele semnate, pe suport hârtie, ale cererii electronice de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă şi ale scrisorii de însoţire.

(4) Solicitantul depune documentele menţionate în cererea de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă.

(5) ANMDMR derulează procedura de reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă conform prevederilor art. 1 alin. (4) şi (5) din prezentele reglementări.

(6) ANMDMR solicită informaţii/documente suplimentare cu privire la documentaţia de susţinere a reînnoirii autorizaţiei de punere pe piaţă prin procedură naţională, de recunoaştere mutuală sau descentralizată, conform cerinţelor documentelor actualizate publicate pe website-ul http://www.hma.eu/cmdh.html.

Art. 38 - Documentaţia prevăzută la art. 37 se depune/transmite în limba română sau engleză.

Art. 39 - (1) Prevederile art. 15 şi art. 16 alin. (1) - (3) se aplică în mod corespunzător şi cu privire la procedura de reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă.

(2) În cazul procedurii naţionale, după notificarea solicitantului cu privire la validarea cererii de reînnoire începe să se deruleze perioada de evaluare a documentaţiei privind eliberarea reînnoirii autorizaţiei de punere pe piaţă, cu respectarea termenului de maximum 90 de zile.

(3) În cazul procedurii de recunoaştere mutuală şi descentralizată, după notificarea solicitantului şi a statului membru de referinţă cu privire la validarea cererii de reînnoire şi informarea ANMDMR de către statul membru de referinţă cu privire la demararea procedurii de reînnoire, începe să se deruleze perioada de evaluare a documentaţiei privind eliberarea reînnoirii autorizaţiei de punere pe piaţă, conform calendarului prevăzut în ghidul de bună practică al Grupului de coordonare menţionat la art. 1 alin. (3), versiunea în vigoare la momentul evaluării cererii, care poate fi accesat pe website-ul organismului intitulat "Şefii agenţiilor medicamentului (Heads of Medicines Agencies)", http://www.hma.eu/95.html.

Art. 40 - În cazul în care în timpul procedurii de evaluare a cererilor depuse prin procedură naţională se constată că documentele/informaţiile transmise nu sunt complete sau conforme, ANMDMR poate formula solicitări, iar termenul prevăzut la art. 39 alin. (2) se suspendă până la furnizarea de către solicitant a documentelor/informaţiilor solicitate de către ANMDMR.

Art. 41 - ANMDMR procedează la radierea cererii de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă depuse prin procedura naţională, dacă solicitantul nu a completat documentaţia de susţinere sau nu a răspuns întrebărilor de clarificare formulate de ANMDMR, în 30 de zile de la data confirmării primirii adresei cu solicitări; în cazuri excepţionale şi numai pe baza unei justificări adecvate, solicitantul poate depune o cerere de prelungire a perioadei de răspuns, în maximum 15 zile de la primirea solicitărilor. ANMDMR evaluează cererea de prelungire şi informează solicitantul cu privire la admiterea sau respingerea acesteia, în maximum 15 zile de la depunerea cererii de prelungire a perioadei de răspuns.

Art. 42 - Prevederile art. 18 - 25 cu privire la procesul de evaluare şi de emitere a autorizaţiei de punere pe piaţă, precum şi cele ale cap. V referitor la refuzul autorizării de punere pe piaţă se aplică în mod corespunzător şi cu privire la procesul de evaluare, de reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă şi de refuz al reînnoirii autorizaţiei de punere pe piaţă.

Cap. VII
Suspendarea şi retragerea autorizaţiei de punere pe piaţă

Art. 43 - (1) În cazurile în care sănătatea populaţiei este pusă în pericol, la solicitarea Ministerului Sănătăţii sau prin autosesizare, ANMDMR poate suspenda sau retrage autorizaţia de punere pe piaţă a unui medicament de uz uman în conformitate cu dispoziţiile art. 844 alin. (4) şi art. 864 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.
(2) Suspendarea încetează când sunt rezolvate situaţiile care au stat la baza deciziei respective, iar Comisia de autorizare de punere pe piaţă decide revocarea măsurii impuse.

Art. 44 - În situaţia în care autorizaţia de punere pe piaţă sau reînnoirea acesteia se acordă sub rezerva asumării de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a unor angajamente, iar acestea nu sunt respectate în termenul acceptat de către deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă printr-o declaraţie pe proprie răspundere, ANMDMR suspendă autorizaţia de punere pe piaţă până la îndeplinirea angajamentelor.

Art. 45 - ANMDMR acordă sau retrage autorizaţia de punere pe piaţă ori modifică termenii acesteia pentru a fi în acord cu decizia Comisiei Europene, în termen de 30 de zile după notificare, în baza art. 749 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 46 - În cazul în care, în orice etapă a unei proceduri de arbitraj menţionate la art. 746 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, apare necesitatea unor acţiuni urgente de protecţie a sănătăţii publice, în baza art. 746 alin. (6) din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, ANMDMR poate suspenda autorizaţia de punere pe piaţă şi poate interzice utilizarea medicamentului în cauză în România până la adoptarea unei decizii definitive a Comisiei Europene; ANMDMR informează Comisia Europeană, Agenţia Europeană a Medicamentelor şi celelalte state membre cu privire la motivele acţiunii sale nu mai târziu de următoarea zi lucrătoare.

Art. 47 - O autorizaţie de punere pe piaţă poate fi retrasă şi în urma solicitării fabricantului medicamentului sau a deţinătorului acesteia.

Art. 48 - După comunicarea către Ministerul Sănătăţii şi, după caz, către Casa Naţională de Asigurări de Sănătate a deciziei ANMDMR privind modificarea, suspendarea sau retragerea autorizaţiei de punere pe piaţă, aceasta se comunică şi deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

Cap. VIII
Supravegherea medicamentelor de uz uman

Art. 49 - (1) ANMDMR urmăreşte dacă eficacitatea, siguranţa şi calitatea medicamentelor de uz uman se confirmă după autorizarea de punere pe piaţă, în timpul utilizării în terapeutică. În acest scop, ANMDMR:

a) prin activitatea de inspecţie, verifică în reţeaua de distribuţie calitatea medicamentelor care au fost autorizate de punere pe piaţă în România (prelevarea şi analiza de laborator a medicamentelor prelevate din întreaga reţea de distribuţie, rezolvarea reclamaţiilor, alerte rapide etc.);

b) primeşte, prin Sistemul naţional de farmacovigilenţă, de la deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă, medici, alţi profesionişti din domeniul sănătăţii şi de la pacienţi informaţii privind reacţii adverse, intoxicaţii, interacţiuni, dezvoltarea rezistenţei, lipsa eficacităţii, utilizarea greşită, abuzul de medicamente, precum şi alte date de farmacovigilenţă semnalate pentru unele medicamente de uz uman autorizate în vederea punerii pe piaţă în România;

c) aplică în activitatea de farmacovigilenţă normele de punere în aplicare adoptate de Comisia Europeană pentru a armoniza desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă, conform art. 853 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, şi colaborează cu Agenţia Europeană pentru Medicamente şi alte părţi interesate pentru elaborarea de ghiduri, în scopul facilitării desfăşurării activităţilor de farmacovigilenţă în cadrul Uniunii Europene, în conformitate cu prevederile art. 854 din Legea nr. 95/2006, republicată, cu modificările şi completările ulterioare;

d) participă la rezolvarea unor notificări privind posibila existenţă a unor medicamente falsificate.

(2) Pentru medicamentele imunologice şi derivate din sânge sau plasmă umană, provenite din ţări membre ale Uniunii Europene, care urmează să fie comercializate în România după autorizare, deţinătorii autorizaţiei de punere pe piaţă sunt obligaţi să prezinte ANMDMR certificatul de eliberare oficială a seriei pentru seria importată, emis de autoritatea de control a statului membru respectiv, precum şi scrisoarea de informare privind intenţia de comercializare.

(3) În cazul medicamentelor imunologice şi derivate din sânge sau plasmă umană pentru care a fost efectuată eliberarea oficială a seriilor de către o autoritate de control dintr-un stat membru al Uniunii Europene, ANMDMR avizează circulaţia produsului biologic respectiv pe teritoriul României, bazându-se pe certificatul de eliberare oficială a seriei, emis de autoritatea de control respectivă, certificat însoţit de scrisoarea de informare privind intenţia de comercializare.

(4) ANMDMR efectuează eliberarea oficială a seriilor în vederea circulaţiei pe teritoriul României a produselor imunologice şi derivate din sânge sau plasmă umană de uz uman româneşti, din import (provenite din ţări terţe) şi din state membre ale UE, pentru care nu s-a efectuat eliberarea oficială a seriei în UE, din diferite motive. Pentru aceste cazuri, deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă depune la ANMDMR următoarele:

a) eşantioane relevante pentru seria care urmează să fie comercializată în România, pentru testarea de laborator;

b) rezumatul protocolului seriei;

c) copie a certificatului de conformitate emis de producător;

d) scrisoarea de informare privind intenţia de comercializare.

Ministerul Sănătăţii Nr. 564 din 4 mai 2021
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 4 mai 2021

ORDIN
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. 474 din 6 mai 2021

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 531 din 4.05.2021 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. DG 1.417 din 4.05.2021 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. 1 - Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale, denumite în continuare ***DCI***, şi protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecţiuni/grup de afecţiuni 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, denumite în continuare ***protocoale terapeutice***, prevăzute în anexele nr. 1 şi 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2 - Se aprobă normele metodologice privind implementarea protocoalelor terapeutice prevăzute în anexa nr. 3, care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 3 - Protocoalele terapeutice se elaborează şi/sau se actualizează de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, conform normelor metodologice prevăzute în anexa nr. 3,

se analizează critic şi se avizează de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

Art. 4 - (1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere şi monitorizare a tratamentului cu medicamentele care se acordă asiguraţilor pe bază de prescripţie medicală eliberată de medicii care sunt în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 este obligatorie pentru medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

Art. 5 - (1) Iniţierea şi continuarea tratamentului specific cu medicamentele prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 de către medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

(2) Prin excepţie de la prevederile alin. (1), atât iniţierea, cât şi continuarea tratamentului cu medicamentele prevăzute în protocoalele terapeutice, incluse în sublista B din Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, acordate persoanelor care se încadrează în Programul pentru compensarea în procent de 90% a preţului de referinţă al medicamentelor, se realizează exclusiv de către medicul de familie, cu respectarea art. 4 alin. (2).

(3) Pentru iniţierea tratamentului specific unei afecţiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista preţurilor de referinţă aprobată prin ordin al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale şi a preţurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naţionale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate există atât produsul biologic de referinţă, cât şi produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă prescrierea unui produs biosimilar, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât şi al contribuţiei personale din preţul medicamentelor.

(4) Pentru continuarea tratamentului specific unei afecţiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista preţurilor de referinţă aprobată prin ordin al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale şi a preţurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naţionale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate există atât produsul original biologic de referinţă, cât şi produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă schimbarea produsului original cu un biosimilar al acestuia, la pacienţii cronici, la care tratamentul a fost iniţiat cu produsul biologic de referinţă, care au atins şi îşi menţin obiectivul terapeutic sub tratament, conform criteriilor prevăzute în protocolul terapeutic specific; medicul va prezenta pacientului cea mai bună opţiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât şi al contribuţiei personale din preţul medicamentelor şi de comun acord cu pacientul va efectua schimbarea numai după obţinerea consimţământului informat al acestuia.

(5) În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente biosimilare la pacienţii nou-diagnosticaţi, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiaşi DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific şi ale dispoziţiilor alin. (3), după caz.

(6) În cazul continuării tratamentului cu medicamente biosimilare, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiaşi DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific şi ale dispoziţiilor alin. (4), după caz.

Art. 6 - Prescrierea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

a) în conformitate cu prevederile contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, şi ale normelor metodologice de aplicare a contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (**), (**)[1], (**)[1β] şi (**)[1Ω] în sublistele A, B, C - secţiunile C1, C3 şi sublista D;

b) în conformitate cu prevederile hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naţionale de sănătate şi ale normelor tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (**), (**)[1] şi (**)[1Ω] în secţiunea C2 a sublistei C.

Art. 7 - Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

Art. 8 - Anexele nr. 1 - 3*) fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 9 - Direcţiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, autorităţile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 10 - La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 11 - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătăţii,
Ioana Mihăilă

Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,
Adrian Gheorghe

Anexa Nr. 1

Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
1	A001E	ORLISTATUM
2	A002C	PALONOSETRONUM
3	A004C	ONDASETRONUM, GRANISETRONUM
4	A005E	PARICALCITOLUM
5	A006E	CALCITRIOLUM
6	A008E	IMIGLUCERASUM
7	A010N	COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ
8	A014E	AGALSIDASUM BETA
9	A015E	INSULINUM LISPRO
10	A016E	INSULINUM ASPART
11	A017E	INSULINUM LISPRO
12	A018E	INSULINUM ASPART
13	A019E	INSULINUM GLULIZINA
14	A020E	PIOGLITAZONUM
15	A021E	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)
16	A022E	SITAGLIPTINUM
17	A023E	INSULINUM DETEMIR
18	A024E	INSULINUM GLARGINE
19	A025E	COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
20	A029E	INSULINUM LISPRO
21	A030Q	AGLUCOSIDASUM ALFA
22	A04AA55	COMBINAŢII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)
23	A10AE06	INSULINUM DEGLUDEC
24	A10AE54	COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)
25	A10BD07	COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)
26	A10BD08	COMBINAŢII (VILDAGLIPTINUM + METFORMINUM)
27	A10BD10	COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentraţia 2,5 mg/1000 mg
28	A10BD15	COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)
29	A10BD21	COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentraţia 5 mg/10 mg
30	A10BH02	VILDAGLIPTINUM
31	A10BH03	SAXAGLIPTINUM
32	A10BJ01	EXENATIDUM
33	A10BJ02	LIRAGLUTIDUM
34	A10BJ05	DULAGLUTIDUM
35	A10BJ06	SEMAGLUTIDUM
36	A10BK03	EMPAGLIFLOZINUM
37	A10BX09	DAPAGLIFLOZINUM
38	A10BX10	LIXISENATIDUM
39	A16AB03	AGALSIDASUM ALFA
40	A16AB09	IDURSULFASUM

41	A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA
42	A16AB12	ELOSULFASE ALFA
43	A16AB15	VELMANAZA ALFA
44	A16AB17	CERLIPONASUM ALFA
45	A16AX03	NATRII PHENYLBUTYRATE
46	A16AX06	MIGLUSTATUM
47	A16AX07	PLERIXAFOR
48	A16AX07S	SAPROPTERINUM
49	A16AX10	ELIGLUSTAT
50	A16AX14	MIGALASTATUM
51	B009I	CLOPIDOGRELUM
52	B009N	EPOETINUM BETA
53	B010N	EPOETINUM ALFA
54	B011N	DARBEPOETINUM ALFA
55	B014I	SULODEXIDUM
56	B015D	EPTACOG ALFA ACTIVATUM
57	B016I	DIOSMINUM
58	B01AC24	TICAGRELOR
59	B01AE07	DABIGATRANUM ETEXILATUM
60	B01AF01	RIVAROXABANUM
61	B01AF02	APIXABANUM
62	B01AX07	CAPLACIZUMABUM
63	B02BX04	ROMIPLOSTINUM
64	B02BX05	ELTROMBOPAG
65	B03XA03	EPOETINUM ZETA
66	B03XA03M	METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA
67	B06AC01	INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ
68	B06AC02	ICATIBANTUM
69	C002I	ALPROSTADILUM
70	C003I	IVABRADINUM
71	C004I	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI
72	C008N	IRBESARTANUM
73	C02KX02	TAFAMIDIS
74	C07FX05	COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)
75	C09DX04	SACUBITRILUM/VALSARTANUM
76	C10AX14	ALIROCUMABUM
77	C10BA05	COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)
78	C10BA06	COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)
79	C10BX13	COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)
80	CI01I	BOSENTANUM
81	D002L	ACITRETINUM
82	D11AH05	DUPILUMABUM
83	G001C	CABERGOLINUM
84	G002N	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST
85	G003N	FOLLITROPINUM ALFA
86	G004N	GANIRELIXUM
87	G005N	LEVONORGESTRELUM
88	G006N	LUTROPINA ALFA
89	G007N	TIBOLONUM

90	G008N	FOLLITROPINUM BETA
91	G009N	SOLIFENACINUM SUCCINAT
92	G010N	TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM
93	H003N	CINACALCET HIDROCLORID
94	H004E	CETRORELIXUM
95	H006E	SOMATROPINUM LA COPII ŞI ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE
96	H011Q	SOMATROPINUM
97	H01AC03	MECASERMINUM
98	H01CB05	PASIREOTIDUM
99	H05AA02	TERIPARATIDUM
100	J001G	IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ
101	J002N	RIBAVIRINUM
102	J003N	PEGINTERFERONUM ALFA 2B
103	J004N	PEGINTERFERONUM ALFA 2A
104	J005N	LAMIVUDINUM
105	J006N	INTERFERONUM ALFA 2B
106	J007N	INTERFERONUM ALFA 2A
107	J008N	ENTECAVIRUM
108	J009N	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM
109	J010D	CASPOFUNGINUM
110	J012B	VORICONAZOLUM
111	J01XB01	COLISTIMETAT DE SODIU
112	J02AC05	ISAVUCONAZOLUM
113	J05AP56	SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM
114	J05AX12	DOLUTEGRAVIRUM
115	J05AX18	LETERMOVIRUM (forma orală)
116	J06BA01	IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ
117	L001C	ACIDUM CLODRONICUM
118	L001G	MITOXANTRONUM
119	L002C	ACIDUM IBANDRONICUM
120	L003C	FULVESTRANTUM
121	L004C	BEVACIZUMABUM
122	L005C	ACIDUM PAMIDRONICUM
123	L006C	ACIDUM ZOLEDRONICUM
124	L008C	IMATINIBUM
125	L012C	BORTEZOMIBUM
126	L014C	RITUXIMABUM (original şi biosimilar)
127	L015D	ANAGRELIDUM
128	L016C	INTERFERON ALFA 2B
129	L01AA09	BENDAMUSTINUM
130	L01BB06	CLOFARABINUM
131	L01BB07	NELARABINUM
132	L01BC07	AZACITIDINUMUM
133	L01BC08	DECITABINUM
134	L01BC59	COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)
135	L01CD04	CABAZITAXELUM
136	L01CX01	TRABECTEDINUM
137	L01XC02	RITUXIMABUM
138	L01XC08	PANITUMUMABUM

139	L01XC10	OFATUMUMAB
140	L01XC11	IPILIMUMABUM
141	L01XC11-17	DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB
142	L01XC12	BRENTUXIMAB VEDOTIN
143	L01XC13	PERTUZUMABUM
144	L01XC14	TRASTUZUMABUM EMTANSINE
145	L01XC15	OBINUTUZUMABUM
146	L01XC16	DINUTUXIMABUM BETA
147	L01XC17	NIVOLUMABUM
148	L01XC18	PEMBROLIZUMABUM
149	L01XC19	BLINATUMOMABUM
150	L01XC21	RAMUCIRUMABUM
151	L01XC24	DARATUMUMABUM
152	L01XC26	INOTUZUMAB OZOGAMICIN
153	L01XC28	DURVALUMABUM
154	L01XC31	AVELUMABUM
155	L01XC32	ATEZOLIZUMAB
156	L01XE02	GEFITINIBUM
157	L01XE06	DASATINIBUM
158	L01XE07	LAPATINIBUM
159	L01XE08	NILOTINIBUM
160	L01XE10	EVEROLIMUS (VOTUBIA)
161	L01XE10A	EVEROLIMUS (AFINITOR)
162	L01XE11	PAZOPANIBUM
163	L01XE12	VANDETANIBUM
164	L01XE13	AFATINIBUM
165	L01XE14	BOSUTINIBUM
166	L01XE15	VEMURAFENIBUM
167	L01XE16	CRIZOTINIBUM
168	L01XE17	AXITINIBUM
169	L01XE18	RUXOLITINIBUM
170	L01XE21	REGORAFENIBUM
171	L01XE23	DABRAFENIBUM
172	L01XE23-25	DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM
173	L01XE24	PONATINIBUM
174	L01XE26	CABOZANTINIBUM
175	L01XE27	IBRUTINIBUM
176	L01XE28	CERITINIBUM
177	L01XE33	PALBOCICLIBUM
178	L01XE35	OSIMERTINIB
179	L01XE36	ALECTINIB
180	L01XE39	MIDOSTAURINUM
181	L01XE42	RIBOCICLIBUM
182	L01XE50	ABEMACICLIBUM
183	L01XX19	IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)
184	L01XX24	PEGASPARGASUM
185	L01XX27	ARSENICUM TRIOXIDUM
186	L01XX42	PANOBINOSTATUM
187	L01XX44	AFLIBERCEPTUM
188	L01XX45	CARFILZOMIBUM

189	L01XX46	OLAPARIBUM
190	L01XX50	IXAZOMIB
191	L01XX52	VENETOCLAX
192	L01	TISAGENLECLEUCEL
193	L020F	BUPROPIONUM
194	L025C	CYPROTERONUM
195	L026C	TRASTUZUMABUM
196	L02BB04	ENZALUTAMIDUM
197	L02BX03	ABIRATERONUM
198	L031C	ERLOTINIBUM
199	L032C	PEGFILGRASTIMUM
200	L033C	TRASTUZUMABUM
201	L037C	CETUXIMABUM
202	L038C	SORAFENIBUM
203	L039C	LEUPRORELINUM
204	L040C	GOSERELINUM
205	L042C	SUNITINIBUM
206	L047C	PEMETREXEDUM
207	L047E	TRIPTORELINUM
208	L048C	FLUDARABINUM
209	L04AA10	SIROLIMUS
210	L04AC11	SILTUXIMABUM
211	L04AX02	TALIDOMIDUM
212	L04AX04	LENALIDOMIDUM
213	L04AX06	POMALIDOMIDUM
214	L04AX08	DARVADSTROCEL
215	L050C	INTERFERONUM ALFA 2A
216	M01AE52	COMBINAŢII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM)
217	M05BX04	DENOSUMAB (PROLIA)
218	M05BX05	BUROSUMABUM
219	M09AX03	ATALUREN
220	M09AX07	NUSINERSENUM
221	N001F	MEMANTINUM
222	N0020F	ATOMOXETINUM
223	N0021F	METHYLFENIDATUM
224	N0026G	ROTIGOTINUM
225	N002F	MILNACIPRANUM
226	N003F	OLANZAPINUM
227	N004F	RISPERIDONUM
228	N005F	QUETIAPINUM
229	N006F	AMISULPRIDUM
230	N007F	ARIPIPRAZOLUM
231	N008F	CITALOPRAMUM
232	N009F	ESCITALOPRAMUM
233	N010F	TRAZODONUM
234	N011F	TIANEPTINUM
235	N012F	LAMOTRIGINUM
236	N013F	VENLAFAXINUM
237	N014F	DULOXETINUM
238	N015F	FLUPENTIXOLUM

239	N016F	CLOZAPINUM
240	N017F	SERTINDOLUM
241	N018F	ZIPRASIDONUM
242	N019F	ZUCLOPENTHIXOLUM
243	N020G	DONEPEZILUM
244	N021G	RIVASTIGMINUM
245	N022G	GALANTAMINUM
246	N024G	RILUZOLUM
247	N026F	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ
248	N028F	PALIPERIDONUM
249	N032G	PREGABALINUM
250	N03AX17	STIRIPENTOLUM
251	N03AX23	BRIVARACETAMUM
252	N06BX13	IDEBENONUM
253	N07XX12	PATISIRANUM
254	R001E	ERDOSTEINUM
255	R03AC13	FORMOTEROLUM
256	R03AC18	INDACATEROLUM
257	R03AL04	COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)
258	R03AL05	COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)
259	R03AL06	COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)
260	R03BB06	GLICOPIRONIUM
261	R03DX05	OMALIZUMABUM
262	R03DX10	BENRALIZUMABUM
263	R07AX02	IVACAFTORUM
264	S01EE05	TAFLUPROSTUM
265	S01LA05	AFLIBERCEPTUM
266	V001D	DEFEROXAMINUM
267	V002D	DEFERASIROXUM
268	V003D	SEVELAMER
269	V004N	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1, cod (A001E): DCI ORLISTATUM

Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacienţii cu obezitate

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul 3 printre ţările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalenţa sa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socio-economice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie ale organismului.

În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creşterea activităţii fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acţionează prin inhibarea specifică şi de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbţia lipidelor cu cca 30%.

Datorită mecanismului de acţiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, ameţeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) şi nici asupra sistemului cardiovascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Pacienţii cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 Kg/mp cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicaţia se va administra acestor pacienţi doar dacă nu au contraindicaţii de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC ≥ 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% şi/sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

D. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

E. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

c. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală, circumferinţa şoldului şi raportul talie/şold

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor şi ritmului de creştere în greutate;
- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă);
- antecedentelor fiziologice şi patologice;
- apariţiei şi evoluţiei comorbidităţilor asociate.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau hemoglobină glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;
- EKG, consult cardiologic;
- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliţii lor la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic şi prolactină la bărbaţi;
- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENŢILOR OBEZI

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteoarticulare) documentate:

1. IMC ≥ 30 Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;
2. IMC ≥ 35 Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;
3. IMC ≥ 40 Kg/mp cu sau fără comorbidităţi asociate;
4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardiovasculare;
5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul I.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

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

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)

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

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

La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferinţă talie, circumferinţă şolduri, raport talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobină glicozilată la pacienţii diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologic. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

• Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

• Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie

• Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

• Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

• Evoluţia complicaţiilor

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR CU OBEZITATE

1. Pacienţii care au contraindicaţie la tratamentul cu orlistat:
- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie);
- afectare pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.
2. Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2
3. Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate
4. Apariţia sarcinii în cursul tratamentului
5. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare
6. Încheierea a 12 luni de tratament.

Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacienţii cu obezitate trataţi cu orlistatum, cu vârsta cuprinsă între 12 şi 18 ani

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient şi sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Copiii cu vârste **mai mari de 12 ani** vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 5 unităţi peste percentila 95 sau un IMC ≥ 3 unităţi peste percentila 95 dar cu comorbidităţi semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă şi activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranţă la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicaţii ortopedice.

B. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicaţie utilizată pentru controlul obezităţii.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) şi înscrierea acestuia pe nomogramele de creştere

d. Măsurarea tensiunii arteriale şi compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

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

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau insulinemie à-jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Explorarea unei eventuale disfuncţii endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezenţa comorbidităţilor sau a complicaţiilor:

1. diabet zaharat sau toleranţă inadecvată la glucoză sau rezistenţă la insulină (apreciate prin glicemia à-jeun, testul de toleranţă la glucoză oral sau dozarea insulinemiei à-jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);
2. coexistenţa dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);
3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecţioasă negativi);
4. prezenţa hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);
5. existenţa apneei de somn;

6. probleme ortopedice;
7. probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială.

C. Dorinţa pacienţilor de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuşi şi de aparţinători),

D. Eşecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică (punctul II.1.B).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriţionişti, pediatri, endocrinologi).

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

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă şi activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriţionist sau pediatru**, numiţi mai jos **medic evaluator**.

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

La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

• Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

• Revenirea la normal a parametrilor metabolici

• Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

• Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

• Evoluţia complicaţiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR - COPII CU OBEZITATE

- Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2
- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariţia sarcinii la adolescente

- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2, cod (A002C): DCI PALONOSETRONUM

I. Definiţia afecţiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greaţă şi vărsătură asociate chimioterapiei înalt şi moderat emetogene

II. Stadializarea afecţiunii: EMESIS-UL

• Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
• Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
• Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie)

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

- vârsta: peste 18 ani
- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt şi moderat emetogene

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

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei sau
- Se administrează oral 500 micrograme de palonosetron cu aproximativ o oră înainte de începerea chimioterapiei.
- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor
- studiile clinice au demonstrat siguranţa utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

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

- parametrii clinici:
  • răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)
  • control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)
  • fără greaţă (conform Scala Likert)
- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG.
- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe
- Comorbidităţi - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeza refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă
- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 3, cod (A004C): DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

GREAŢA

Definiţie: senzaţia neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoţită de simptome autonome, ex: paloare, transpiraţie rece, salivaţie, tahicardie, diaree.

VOMA

Definiţie: expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură.

1. Evaluaţi greaţa/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?

2. Trataţi potenţialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greaţa ex. constipaţie severă, durere severă, infecţie, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina), etc.

3. Prescrieţi cel mai potrivit antiemetic - de primă linie pentru fiecare situaţie în parte.

4. Prescrieţi medicaţie regulat şi "la nevoie".

5. Dacă greaţa persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieţi SC (pe fluturaş/seringă automată) sau PR.

6. Nu schimbaţi calea de administrare până când greaţa nu dispare.

7. Evaluaţi regulat răspunsul la antiemetic.

8. Optimizaţi doza de antiemetic. Dacă aveţi un beneficiu mic/nu aveţi beneficiu după 24 - 48 h, reevaluaţi posibilele cauze ale senzaţiei de greaţă.

Aţi găsit cauza reală?

↓

Dacă NU - schimbaţi pe un antiemetic alternativ.

↓

Dacă DA - schimbaţi pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ: 1/3 dintre pacienţi au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni etc.)	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po Granisetron 1 - 2 mg.po.sc/zi Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd.	Metoclopramid 10 - 20 mg.tds.po/sc sau 30 - 60 mg/24 h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8 mg.bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd	Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd Ciclizina 50 mg.tds.sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Staza gastrică Ileus dinamic (ocluzie funcţională)	Metoclopramid 10 - 20 mg.tds.po/sc	Domperidone 10 - 20 mg qds po/sl (Motilium - tb 10 mg)
Ocluzie gastrointestinală	Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc. - utilă în ocluzii înalte SAU Haloperidol 3 - 5 mg./zi sc. - util în ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg./zi sc.	Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc
Frică/Anxietate (Greaţă anticipatorie)	Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara

Greaţă la mişcare	Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc, po	Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (A005E): DCI PARICALCITOLUM

1. Indicaţii

Paricalcitolum este recomandat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de două ori faţă de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei şi/sau a carenţei/deficienţei de vitamină D [25(OH)D serică > 30 ng/mL, în cazul în care determinarea vitaminei D se poate realiza].

2. BCR stadiul 5 tratat prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500 pg/mL (peste 7 x limita superioară a valorii normale a laboratorului)*) care persistă sub tratament cu derivaţi activi neselectivi ai vitaminei D şi optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

_____

*) Acest criteriu nu se aplică bolnavilor ajunşi în stadiul 5, care erau deja trataţi cu paricalcitolum din stadiile anterioare.

3. Alegerea medicamentului pentru iniţierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influenţată de calcemie, fosfatemie şi alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral şi osos:

- la majoritatea pacienţilor care au indicaţie de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivaţii neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opţiune, din cauza costului mai redus;
- tratamentul poate fi iniţiat cu derivaţi selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendinţă la hipercalcemie şi hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

2. Tratament

Obiectivul tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus), calcemiei şi fosfatemiei (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
   a. iPTH > 500 pg/mL: 2 μg/zi sau 4 μg x 3/săptămână;
   b. iPTH ≤ 500 pg/mL: 1 μg/zi sau 2 μg x 3/săptămână.
2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la şedinţa de hemodializă):
   a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 μg/kg x 3/săptămână,
   sau
   b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în μg) x 3 pe săptămână.

Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariţiei hipercalcemiei şi hiperfosfatemiei;

3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:
   a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 μg/kg x 3/săptămână,
   sau
   b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în μg) x 3/săptămână.

Ajustarea dozei:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, la 2 - 4 săptămâni interval în faza de iniţiere a terapiei şi, apoi, trimestrial în funcţie de iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 μg/zi sau cu 2 μg x 3/săptămână;

c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 μg/zi sau cu 2 μg x 3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;

d. dacă scade sub sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum şi se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH creste din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval).

2. BCR stadiul 5 dializă, în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,04 μg/kg la fiecare administrare până se obţine reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 μg x 3/săptămână;

c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 μg/kg la fiecare administrare;

d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:

a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele de referinţă normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);

b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);

d. apar dovezi de boală osoasă adinamică sau intoxicaţie cu aluminiu;

e. absenţa răspunsului terapeutic definită prin:

- persistenţa iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitolum şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

- apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariţiei hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează şi iPTH creşte din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

d. aluminemie - în cazul apariţiei semnelor de boală osoasă adinamică şi la pacienţii trataţi prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfaţi semestrial.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 5, cod (A006E): DCI CALCITRIOLUM</u>

Indicaţii

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 pg/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (≤ 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (≤ 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (≤ 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (≤ 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 μg/L sau între 20 - 60 μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

<u>Doza de iniţiere:</u>

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 μg/zi pe cale orală;

2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la şedinţele de hemodializă, în funcţie de nivelul iPTH:

a. 1,5 - 4,5 μg/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;

b. 3 - 12 μg/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;

c. 9 - 21 μg/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

<u>Ajustarea dozei:</u>

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcţie de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcţie de în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precede ntă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;

d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,5 - 1 μg/şedinţa de hemodializă, fără a depăşi doza de 4 μg la o administrare;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 μg/şedinţa de hemodializă;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia creşte este peste 60 μg/L;

e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (formă acută neuronopată);
3. tip 3 (formă cronică neuronopată).

Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică cu debut la sugar şi evoluţie infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

Tratamentul specific bolii Gaucher este tratamentul de substituţie enzimatică (TSE) şi cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituţie enzimatică.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituţie enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienţii cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Retard de creştere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
   a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)
   b. Trombocite < 60.000/mmc sau
   c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroză avasculară; c) scăderea densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză

5. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)

6. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
   a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)
   b. Trombocite < 60.000/mmc sau
   c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie
3. Boală osoasă activă definită prin:
   a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase;
   b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculară;
   c) scăderea densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
4. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)

III. Pacienţii cu boala Gaucher tip 1 care au urmat anterior tratament cu Velaglucerase Alfa, la care nu s-a înregistrat un răspuns adecvat după 6 luni de tratament cu doza de 60 UI/kilocorp la fiecare 2 săptămâni, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul cu Imiglucerasum se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30 - 60 U/kgcorp, în funcţie de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 60 - 80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituţie enzimatică este necesar toată viaţa.

C. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective*):

1. Anemia*):
- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:
  • 11 g/dl (la femei şi copii);
  • ≥ 12 g/dl (la bărbaţi)
2. Trombocitopenia*):
- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
  • de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
  • la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)
3. Hepatomegalia*)
- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N^1)
- reducerea volumului hepatic cu:
  • 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
  • 30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*)
- obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N^2)
- reducerea volumului splenic cu:

• 30 - 50% (după primul an de TSE)
• 50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)

5. Dureri osoase*)
- absente după 1 - 2 ani de tratament
6. Crize osoase*)
- absente
7. Ameliorare netă a calităţii vieţii
8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de creştere
- pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 1:
- la stabilirea diagnosticului ..... tabel I
- în cursul monitorizării ..... tabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 3 tabel III

_____

*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

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

[2]) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/excepţionale): prurit şi/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienţi), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional); în acest caz, se indică evaluarea pacientului în vederea trecerii la terapia specifică de reducere a substratului (TRS).

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I

Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**)	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieţii
- Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici*) Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc.[1])) ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă - Analiza mutaţiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă şi indirectă) gamma GT	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	1. IRM***) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrală (LL) - pumn şi mână pentru vârsta osoasă (pentru pacienţi cu vârsta de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloana lombară şi de col femural	1. ECG 2. Rgr. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani.	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcţional şi stare de bine) Somatometrie - talia (cm)/STS - greutatea (kg)/IMC

colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina - Evaluări imunologice: Imunoglobuline cantitativ - Teste opţionale: capacitate totală de legare a Fe Vit B12		bilateral)		

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

*) unul dintre cele trei teste

**) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

***) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

	Pacienţi fără terapie de substituţie enzimatică		Pacienţi cu terapie de substituţie enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 - 24 luni
Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc.[1]) ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă	X			X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*)				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM**) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral)		X		X

2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloană vertebrală (LL) - pumn şi mână (pentru pacienţi cu vârsta egală sau sub 18 ani)	X	X X		X X X
3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural)		X		X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***)	X		X	
Calitatea vieţii	X	X		
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)	X			X
Somatometrie	X		X	

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

**) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

***) A se vedea în tabelul I

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

	Toţi pacienţii	Pacienţi FĂRĂ terapie enzimatică		Pacienţi CU terapie enzimatică	
	La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
Antecedente personale neurologice					
Semne şi simptome neurologice:					
Examenul Nervilor Cranieni					
Mişcări oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lentă a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentaţie					
Tulb. de masticaţie	X	X		X	
Tulb. de deglutiţie	X	X		X	
Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
Evaluare motorie					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fină					
Prehensiune Index-Mediu (vârsta sub	X	X		X	

2 ani)					
Atingeri rapide fine	X	X		X	
Motricitate					
Slăbiciune musculară	X	X		X	
Spasticitate	X	X		X	
Tremor în repaos şi la întindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					
Tip, Frecvenţă, Medicaţie	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiogramă	X		X		X
Potenţiale auditive evocate	X		X		X

Prescriptori: iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică şi pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7, cod (A010N): DCI COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

Indicaţii

Tratamentul deficitului absolut (feritină serică < 100 ng/mL) sau funcţional de fier (feritină serică > 100 ng/mL şi saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienţi cu boală cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), trataţi sau nu cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 şi 5 nedializaţi, dializaţi peritoneal sau transplantaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcţional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200 ng/mL), se iniţiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza iniţială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale şedinţei HD.

b. Doza de întreţinere este în funcţie de valorile hemoglobinei şi ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

- Dacă hemoglobina creşte ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

- Dacă hemoglobina creşte ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

- Dacă hemoglobina se menţine sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni şi se începe administrarea de agenţi stimulatori ai eritropoiezei.

- Dacă feritina serică creşte peste 500 micrograme/L şi indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcţional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârşitul acestui interval, trebuie reevaluaţi parametrii metabolismului fierului.

- Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L şi indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza iniţială.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreţinere şi apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă

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

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

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

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

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

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

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

3. Indicaţiile terapiei de substituţie enzimatică în boala Fabry (anexa 1):

- **bărbaţi (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- **băieţi:** în prezenţa de manifestări semnificative*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;
- **subiecţi de sex feminin (toate vârstele): monitorizare;** se instituie terapia în prezenţa de manifestări semnificative*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

***) manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convenţional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică: ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry (anexa 1, anexa 2).

II. Stabilirea schemei de tratament prin substituţie enzimatică la pacienţii cu BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalsidasum beta/oră.

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

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutaţi pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinţă medicului sau pacientului pentru terapie orala.

III. Criterii de excludere din tratamentul de substituţie enzimatică (anexa 1, anexa 2)

1. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacţii adverse severe la medicament

IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ

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

Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieţii	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

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

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

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

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

VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
Pacient
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
Medic curant
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....
1. Solicitare:
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de agalzidază beta recomandată .....
2. Date clinice
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)
Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)
3. Evaluarea renală
Data .....
Creatinina serică .....
Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....
Dializă Da Nu
Transplant renal Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data .....

Tensiunea arterială .....

Cardiomiopatie hipertrofică	Da	Nu
Aritmii	Da	Nu
Angor	Da	Nu
Infarct miocardic	Da	Nu
Insuficienţă cardiacă congestivă	Da	Nu
Electrocardiogramă	Da	Nu
Ecocardiografie	Da	Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative	Da	Nu

5. Evaluarea neurologică

Data .....

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....

Toleranţa la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu

6. Evaluare ORL

Data .....

Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data .....

Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu

8. Evaluare dermatologică

Data .....

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

9. Evaluare respiratorie

Data .....

Tuse	Da	Nu
Sindrom de obstrucţie bronşică	Da	Nu
Spirometrie	Da	Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data .....

Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. biomicroscopic	Da	Nu

11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază beta (până la data actualei evaluări) .....

13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .....

.....
.....

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv

.....
.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidază beta

Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg ..... pentru perioada recomandată.

16. Alte observaţii referitoare la tratament

.....
.....

Semnătura şi parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul ....., CNP ....., domiciliat în ....., telefon ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data .....

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9, cod (A015E): DCI INSULINUM LISPRO</u>

I. Definiţie

Insulina lispro este un analog de insulină cu durată scurtă de acţiune. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli) sau 200 unităţi insulină lispro (echivalent) la 6,9 mg).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro

Adulţi, copii cu vârstă peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de insulină lispro să se administreze

foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata de acţiune a Insulinei lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

3. Insulina lispro poate să fie administrată şi intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Hipoglicemia.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VIII. 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.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10, cod (A016E): DCI INSULINUM ASPART

I. Definiţie

Insulina aspart este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră. Se prezintă sub două variante, insulina aspart şi insulina aspart cu acţiune rapidă-insulină aspart cu adăugarea de nicotinamidă (vitamina B3).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an şi peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. Insulina aspart poate fi utilizată şi în timpul sarcinii. În timpul

alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu insulina aspart. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

III. Doze şi mod de administrare:

Doza de insulina aspart este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod bişnuit (Erată G&G: obişnuit), necesarul individual de insulină pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de insulina aspart, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită. Insulina aspart are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulina aspart trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulina aspart poate fi administrat imediat după masă.

Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare.

Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Insulina aspart cu acţiune rapidă are un debut al acţiunii cu 5 minute mai devreme şi durata până la rata maximă de perfuzie a glucozei cu 11 minute mai scurt în comparaţie cu insulina aspart.

Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, insulina aspart poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează insulina aspart poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit.

Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Insulina aspart şi aspart cu acţiune rapidă poate fi utilizată la adolescenţi şi copii de la vârsta de 1 an. Nu există experienţă clinică privind utilizarea insulinei aspart cu acţiune rapidă la copii cu vârsta sub 2 ani.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează insulina aspart sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi."

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11, cod (A017E): DCI INSULINUM LISPRO</u>

I. Definiţie

Insulina lispro este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Insulina lispro este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Insulina lispro este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Insulina lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro se poate administra în asociere cu insulina lispro cu durată scurtă de acţiune. Insulina lispro trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Insulina lispro are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulina lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12, cod (A018E): DCI INSULINUM ASPART</u>

I. Definiţie

Insulina aspart forma premixată 30 este un analog premixat de insulină ce conţine insulină aspart solubilă şi protamină, insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conţine insulină aspart solubilă/insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unităţi.

Insulina aspart este produsă în Saccharomyces cerevisiae, prin tehnologie ADN recombinat

II. Criterii de includere

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixată 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

2. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.

4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană.

Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.

5. Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

6. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi utilizată la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulină aspart formă premixată 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, Insulina aspart forma premixată 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare.

În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de Insulină aspart forma premixată 30.

Asocierea Insulină aspart forma premixată 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome de insuficienţă cardiacă, surplus ponderal şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina aspart forma premixată 30 sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VIII. 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.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 13, cod (A019E): DCI INSULINUM GLULIZINA

Insulina glulizina este un analog de insulină umană cu acţiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conţine insulină glulizină 100 Unităţi (echivalent cu 3,49 mg)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina

Adulţii şi copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Regimul de doze de Insulină glulizin trebuie ajustat individual.

2. Insulina glulizin trebuie utilizată în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acţiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală şi poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puţin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.

4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau muşchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau muşchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

Insulina glulizin poate fi administrată intravenos. Administrarea pe această cale trebuie efectuată de către personalul medical

III. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât şi hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar şi consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizin.

IV. Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Hipoglicemie

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

• Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

• Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

• Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

VI. Reacţii adverse

• Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina glulizin sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de

insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

• Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

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: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14, cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.

Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:

- indice de masă corporală, în continuare IMC >/= 30 kg/mp
- circumferinţa abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c >/= 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

3. În terapie orală triplă

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c >/= 7%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulină, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.

II. Doze

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după iniţierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienţii raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) 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 postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

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.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă cardiacă sau istoric de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficienţă hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată
- boala cardiacă ischemică.

V. Precauţii

- Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă.
- Monitorizarea funcţiei hepatice.
- Tulburări oculare.
- Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.
- Anemia.
- Hipoglicemia.
- Tulburări osoase.
- Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienţii dializaţi.
- Comprimatele de pioglitazonă conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VI. 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.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa 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.

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

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

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

Modul şi durata de administrare

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

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

III. Contraindicaţii

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

IV. Atenţionări şi precauţii speciale

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

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.

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

V. Reacţii adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

VI. Prescriptori

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

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16, cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM</u>

I. Criterii de includere în tratamentul specific tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- sub formă de monoterapie la pacienţi controlaţi inadecvat doar prin dietă şi exerciţiu fizic şi pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARγ când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARγ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta şi exerciţiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

II. Doze şi mod de administrare

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPARy, iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) 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.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată ([ClCr] > 30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă ([ClCr] < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi, tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuiesc informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susţinere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul şi alte medicamente potenţial suspecte, trebuiesc întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

6. Copii şi adolescenţi: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandaţi la copii şi adolescenţii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.

7. Sarcina şi alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP-4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17, cod (A023E): DCI INSULINUM DETEMIR

I. Definiţie

Insulina detemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluţie conţine insulină detemir 100 unităţi (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe Saccharomyces cerevisiae prin tehnologie ADN recombinant.

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină detemir

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinaţie cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale şi/sau agonişti de receptor GLP-1. În situaţiile în care insulina detemir este administrată în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agonişti de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare. Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braţ, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acţiune variază în funcţie de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură şi nivelul activităţii fizice

4. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

5. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).

6. Insulina detemir poate fi administrată la pacienţii vârstnici, cu vârsta > 65 de ani.

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Insulina detemir nu trebuie administrată intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă insulina detemir este amestecată cu alte preparate insulinice, profilul de acţiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acţiune cu un efect maxim mai scăzut şi mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acţiune rapidă şi a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina şi alăptarea. Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potenţial beneficiu comparativ cu posibilitatea creşterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranţă colectate după punerea pe piaţă a produsului nu au arătat reacţii adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii şi nici malformaţii sau toxicitate fetală/neonatală.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă insulina detemir se excretă în laptele uman. Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuţi/copii alăptaţi deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul gastrointestinal uman. Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină şi a dietei.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulină detemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Insulină detemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VIII. 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.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18, cod (A024E): DCI INSULINUM GLARGINE</u>

I. Definiţie

Insulina glargin este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli.

Insulina glargin se poate prezenta sub forma insulina glargin 100 unităţi/ml (echivalent cu 3,64 mg) inovativ sau biosimilar şi insulina glargin 300 unităţi/ml (echivalent cu 10,91 mg).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin 100 unităţi/ml este indicată pentru adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Insulina glargin 300 unităţi/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 6 ani.

III. Doze şi mod de administrare

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi. Dozele şi momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La

pacienţii cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată şi în asociere cu antidiabetice orale.

2. Stabilirea dozei de insulină şi a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.

3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.

4. Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acţiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

La pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa în cursul sarcinii şi alăptării.

Utilizarea insulinei glargin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină.Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic.

Reacţii la locul injectării. Aceste reacţii includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamaţie. Cele mai multe reacţii minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VIII. 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.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19, cod (A025E): DCI COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinaţia este indicată pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze şi mod de administrare

1. Doza obişnuită de Combinaţie este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obţine cu un comprimat de Combinaţie 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinaţia trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combinaţie.

2. Administrarea de Combinaţie în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicaţii

Combinaţia este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc
- Insuficienţă hepatică
- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecţie severă
- Şoc
- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) 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 HbA1c).

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. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică
2. Funcţia renală

3. Intervenţia chirurgicală
4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod
5. Retenţia de lichide şi insuficienţă cardiacă
6. Monitorizarea funcţiei hepatice
7. Creşterea în greutate
8. Hipoglicemia
9. Tulburările oculare
10. Ovarele polichistice
11. Altele
12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.
13. Combinaţia nu trebuie utilizată în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinaţia nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

VI. Reacţii adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinaţia comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalenţa Combinaţiei, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină.

Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletale şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie)

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 competenţa 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.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20, cod (A029E): DCI INSULINUM LISPRO</u>

I. Definiţie

Insulina lispro forma premixată 25 este un analog premixat de insulină constituit din soluţie de insulină lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Insulina lispro forma premixată 50 este un analog premixat de insulină constituit din soluţie de insulină lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro formele premixate

Insulina lispro formele premixate 25 şi 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

III. Doze şi mod de administrare

1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.
2. Insulina lispro forma premixată 25 şi forma premixată 50 trebuie administrate numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Insulina lispro forma premixată 25 şi forma premixată 50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulinei lispro formă premixată 25 sau 50, este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro forma premixată 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro formă premixată.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro mixată (25/50) la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiţie

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, α-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate ţesuturile indivizilor afectaţi. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvenţa este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe şi severitatea evoluţiei.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluţie infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficienţă cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta şi după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescenţă (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a şasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esenţial, musculatura scheletică, de obicei fără suferinţă cardiacă. Evoluţia este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârstă mai mică), conducând la invaliditate şi - prin afectare musculară proximală - la insuficienţă respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice şi în ficat în forma generalizată şi este mai redusă şi limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice şi specifice.

• **Criteriile nespecifice:**

- clinic:

o pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% şi respectiv 62% dintre pacienţi), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

o pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% şi respectiv 8% dintre pacienţi, cu debut între 1 - 15 ani;

o pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia şi macroglosia (raportate la: 100%; 4% şi respectiv 4% dintre pacienţi), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;
- Ecocardiografie; EKG;
- ecografie hepatică (volum hepatic);
- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;
- biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen.

• **Criterii specifice**

- enzimatic: dozarea α-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaşti, ţesut muscular). Valoarea acesteia la pacienţii cu formă infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutaţiilor la nivelul genei α-glucozidazei (localizată pe 17 q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituţie enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienţi simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în ţara noastră, se stabileşte prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;
- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calităţii vieţii (la vârsta la care este posibil sau prin informaţii furnizate de părinţi).

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepţional semnalat);
- lipsa de complianţă la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă, Neurologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22, cod (A04AA55): COMBINAŢII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)

I. Indicaţie terapeutică:

- prevenirea senzaţiei de greaţă şi a vărsăturilor acute şi tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conţine cisplatină

II. Stadializarea afecţiunii: EMESIS-UL

• Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
• Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
• Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.) - vârsta: peste 18 ani

- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt şi emetogene

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) - doza: Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg/0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie. Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron

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

- parametrii clinici:
  • răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)
  • control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)
  • fără greaţă (conform Scala Likert)
- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron/netupitant nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG
- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe - nu este cazul
- Comorbidităţi - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeză refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23, cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC

I. Indicaţii

Tratamentul diabetului zaharat la adulţi

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienţi adulţi, cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină

III. Doze şi mod de administrare

Doze: Degludec este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferinţă în acelaşi moment al zilei. Potenţa analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unităţi (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internaţională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.

La pacienţii cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agonişti de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.

La pacienţii cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienţilor. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiţii de repaus alimentar.

Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienţii depun efort fizic crescut, îşi schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

• Pentru Degludec 100 unităţi/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 şi 80 unităţi per injecţie, în trepte de 1 unitate.

Flexibilitatea în alegerea momentului de administrare a dozei.

Pentru situaţiile în care administrarea în acelaşi moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecţii. Pacienţii care omit o doză sunt sfătuiţi să şi-o administreze atunci când constată acest lucru şi apoi să revină la orarul obişnuit al dozei zilnice.

Iniţierea tratamentului.

• La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru iniţierea tratamentului este de 10 unităţi urmată de ajustări individuale ale dozei.

• La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială şi necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

• Conversia de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii şi în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acţiune rapidă sau cu durată scurtă de acţiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

a. Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2. Pentru pacienţii cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Degludec se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.

Se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări indiviuale (Erată G&G: individuale) de doză la:

- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba
- schimbarea insulinei glargin (300 unităţi/ml) cu Tresiba

b. Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.

Pentru pacienţii cu diabet tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcţie de răspunsul glicemic.

Combinaţii terapeutice

Utilizarea Degludec în asociere cu agonişti de receptor GLP-1 la pacienţi cu diabet zaharat tip 2.

În cazul asocierii agoniştilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micşora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

Grupuri speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) Degludec poate fi utilizat la pacienţii vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale Insuficienţă renală şi hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale.

Mod de administrare

Degludec se administrează subcutanat, prin injecţie în coapsă, braţ sau perete abdominal. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unităţi/ml eliberează 1 - 80 unităţi în trepte de câte o unitate.

• Degludec **nu trebuie administrat intravenos**, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.

• Degludec **nu trebuie administrat intramuscular**, deoarece se poate modifica absorbţia.

• Degludec **nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei.**

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Glicerol, metacrezol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile).

VI. Precauţii, atenţionări

Precauţii speciale pentru utilizare.

a. Hipoglicemie. Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie. Hipoglicemia poată să apară dacă doza de insulină este prea mare faţă de necesarul de insulină. Pacienţii la care controlul glicemiei este net îmbunătăţit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obişnuite de avertizare ale hipoglicemiei şi trebuie sfătuiţi cu privire la acest lucru. La pacienţii cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obişnuite de avertizare pot să dispară.

b. Creşterea/Scăderea necesarului de insulină.

Afecţiunile concomitente, în special infecţiile şi afecţiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.

Afecţiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

c. Hiperglicemie. În situaţii de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acţiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienţii care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie şi, potenţial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecţiunile concomitente, în special infecţiile, pot cauza hiperglicemie şi, prin urmare, la un necesar crescut de insulină. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greaţă, vărsături, somnolenţă, tegumente uscate şi eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului şi respiraţie cu miros de acetonă. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potenţial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală şi poate duce la necesitatea schimbării dozei.

d. Asocierea dintre pioglitazonă şi medicamente pe bază de insulină. Au fost raportate cazuri de insuficienţă cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienţi cu factori de risc pentru insuficienţa cardiacă. Acest fapt trebuie reţinut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de insuficienţă cardiacă, surplus ponderal şi edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficienţă cardiacă.

e. Tulburări oculare. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătăţirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătăţirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

f. Evitarea erorilor de medicaţie. Pacienţii trebuie să verifice vizual numărul de unităţi selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienţilor de a citi contorul stiloului injector este o condiţie pentru ca pacienţii să îşi poată autoadministra insulina. Pacienţii nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educaţi să ceară întotdeauna ajutor sau asistenţă de la o

altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

g. Anticorpi anti-insulină. Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezenţa acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendinţa la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune.

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacţionează cu metabolismul glucozei. Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

- Medicamente antidiabetice orale, agoniştii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilaţi, steroizi anabolizanţi şi sulfonamide.

Următoarele medicamente pot creşte necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creştere şi danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei. Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină. Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea.

a. Sarcina. Nu există experienţă clinică adecvată în ceea ce priveşte utilizarea Degludec la gravide.

Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferenţe între insulina degludec şi insulina umană în ceea ce priveşte efectul embriotoxic şi teratogen. În general, controlul intensificat al glicemiei şi monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii şi în perioada de concepţie. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină şi creşte în al doilea şi al treilea trimestru. După naştere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină.

b. Alăptarea. Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaşte dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariţia de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.

c. Fertilitatea. Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcţiei de reproducere la animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra fertilităţii.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Acest medicament nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.Capacitatea de concentrare şi capacitatea de reacţie a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situaţiile în care aceste capacităţi sunt de importanţă deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienţii trebuie sfătuiţi să ia măsuri de precauţie pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanţe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

Reacţii adverse

Hipoglicemia este reacţia adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1).

Reacţiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare faţă de necesarul de insulină.

Hipoglicemia severă poate determina pierderea conştienţei şi/sau convulsii şi poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcţiei cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpiraţii reci, tegumente palide şi reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzaţie de oboseală sau slăbiciune neobişnuită, confuzie, dificultăţi de concentrare, somnolenţă, senzaţie exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greaţă şi palpitaţii.

Tabel 1 Reacţii adverse la utilizarea insulinei Degludec

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Tip	Frecvenţă
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, Urticarie	Rare
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie	Foarte frecvente-
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Lipodistrofie	Mai puţin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Reacţii la nivelul locului de administrare	Frecvente
	Edem periferic	Mai puţin frecvente

Tulburări ale sistemului imunitar. La preparatele de insulină pot să apară reacţii alergice. Reacţiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienţi pot pune viaţa în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii şi a buzelor, diaree, greaţă, fatigabilitate şi prurit) şi urticarie.

Lipodistrofie. Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injecţiei. Schimbarea continuă prin rotaţie a locurilor de injectare în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacţii.

Reacţii la nivelul locului de administrare. La pacienţii trataţi cu Degludec au apărut reacţii la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală şi tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacţii sunt uşoare şi tranzitorii şi dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Supradozaj

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuşi, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primeşte o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

• Episoadele hipoglicemice uşoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conţin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienţii cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conţin glucoză.

• Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conştienţei, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidraţi.

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: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24, cod (A10AE54): DCI COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM

I. Indicaţie:

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, ca adjuvant dietei şi exerciţiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2).

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Doze şi mod de administrare

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opţiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul)

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM (30 - 60). Diferenţierea între concentraţiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului)

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 şi 40 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 5 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 şi 60 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 10 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

Pentru a evita erorile de medicaţie, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menţionate în prescripţie concentraţia corectă şi numărul corect de trepte de dozare.

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin şi depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

Doza iniţială

Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina şi inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Doza iniţială de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi, pentru a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru lixisenatidă de 10 μg:

		Tratament anterior		
		Tratament antidiabetic oral (pacienţi netrataţi cu insulină) sau cu un agonist al receptorului GLP-1)	**Insulină glargin (100 unităţi/ml)**) ≥ 20 şi ≤ 30 unităţi**	**Insulină glargin (100 unităţi/ml)**) ≥ 30 şi ≤ 60 unităţi**
Doza iniţială şi stiloul injector (pen-ul)	**Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)**	10 trepte de dozare (10 unităţi/5 µg)*)	20 trepte de dozare (20 unităţi/10 µg)*)	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)			30 trepte de dozare (30 unităţi/10 µg)*)

*) unităţi insulină glargin (100 unităţi/ml)/µg lixisenatidă

**) Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

• Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unităţi/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza iniţială de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

• Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeaşi regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unităţi/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unităţi de insulină glargin şi 20 µg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dinaintea unei mese. Este preferabil ca injecţia să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeaşi masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabileşte în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiţii de repaus.

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei şi în săptămânile ulterioare.

Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

• Pentru doze > 40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

• Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

• Pentru doze totale zilnice > 60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Ajustarea dozei şi a orei de administrare a COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienţi numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Atenţionări speciale:

1. Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa

terapeutică cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienţii cu vârsta > 75 ani este limitată.

2. Insuficienţă renală

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu afecţiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată, care utilizează COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.

3. Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacităţii diminuate de gluconeogeneză şi scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

4. Copii şi adolescenţi COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, **clinic**: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; **paraclinic** prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare 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 HbA1c).

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.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Precauţii

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacţia adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătăţire a sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida şi/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creşterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie

stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.

2. Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

3. Afecţiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienţi.

4. Insuficienţă renală severă

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experienţă terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal

5. Medicamente administrate concomitent~.

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

6. Deshidratare:

Pacienţii trataţi cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

7. Formare de anticorpi

Administrarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin şi/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezenţa unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendinţa la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicaţie

Pacienţii trebuie instruiţi să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecţie, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentraţii de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă şi înlocuirea din greşeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare şi un potenţial supradozaj, nici pacienţii şi nici profesioniştii din domeniul sănătăţii nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartuşul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienţi neinvestigate

Nu a fost studiată schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor GLP-1. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă şi inhibitori ai co-transportorului sodiu/glucoză 2 (SGLT-2).

Reacţii adverse

a. Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia şi reacţiile adverse gastro-intestinale.

Reacţiile adverse gastro-intestinale (greaţă, vărsături şi diaree) au fost reacţiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacţiile adverse gastro-intestinale au fost predominant uşoare şi tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacţii alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienţi. În timpul utilizării după punerea pe piaţă a insulinei glargin şi a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacţii alergice generalizate, inclusiv reacţie anafilactică şi angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin şi/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidenţa formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% şi 26,2%. La aproximativ 93% din pacienţi, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucişată la insulina umană. Incidenţa formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranţei sau eficacităţii.

d. Reacţii la nivelul locului de injectare.~ Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării.

Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinaţii (insuline glargine + lixisenatidum)

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, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripţia medicală trebuie să menţioneze intervalul de doze şi concentraţia stiloului injector (pen-ului) preumplut combinaţii (insuline glargine + lixisenatidum), precum şi numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25, cod (A10BD07): DCI COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinaţia (sitagliptina + metformin) este indicată la pacienţii adulţi, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă şi exerciţiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

• la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.

• La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree - terapie triplă

• La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARy - terapie triplă

• La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze şi mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinaţia (sitagliptină + metformin) trebuie individualizată în funcţie de regimul actual al pacientului, eficacitate şi tolerabilitate, fără a se depăşi doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. 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.

IV. Contraindicaţii

Combinaţia (sitagliptina + metformin) este contraindicat la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă, condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale. Combinaţia (sitagliptină + metformin) nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piaţă au fost raportate spontan reacţii adverse de pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficienţă renală. Metforminul şi sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanţial.

Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcţiei renale, de aceea, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală, cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale şi la pacienţii vârstnici.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 26, cod (A10BD08): DCI COMBINAŢII (VILDAGLIPTIN + METFORMIN)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienţii adulţi (cu vârsta $\geq$ 18 ani) care:

1. nu pot obţine un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformină administrată oral în monoterapie sau care sunt trataţi deja cu o asociere de vildagliptin şi metformină sub o formă de comprimate separate

2. în combinaţie cu o sulfoniluree (şi anume terapie în combinaţie triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice la pacienţii controlaţi necorespunzător cu metformină şi o sulfoniluree.

3. în terapie în combinaţie triplă cu insulină ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice pentru a îmbunătăţi controlul glicemic la pacienţii la care utilizarea insulinei în

doza stabilă asociată cu metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

Adulţi cu funcţie renală normală (RFG ≥ 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea şi tolerabilitatea, fără a depăşi doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul poate fi iniţiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineaţa şi celălalt seara.

- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

• Doza iniţială de combinaţie (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienţii care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate:

• Administrarea combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) trebuie iniţiată cu doza de vildagliptin şi metformină deja administrată.

- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre metformină şi o sulfoniluree:

• Dozele de combinaţie (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doza zilnică totală) şi o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinaţia (Vildagliptin + Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre insulină şi doza maximă tolerată de metformină:

• Doza de combinaţie (Vildagliptin + Metformin)trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Grupurile speciale de pacienţi

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienţii în vârstă au tendinţa de a avea funcţia renală diminuată, pacienţilor în vârstă care utilizează combinaţia (Vildagliptin + Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcţia renală.

Insuficienţă renală

RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului cu medicamente care conţin metformină şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărţită în 2 - 3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare iniţierea tratamentului cu metformină la pacienţii cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluaţi factorii care pot creşte riscul de acidoză lactică.

Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată din combinaţia (Vildagliptin + Metformin), în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60 – 89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg	Fără ajustarea dozei. Doza maximă de 100 mg/zi
Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcţiei renale.		
45 – 59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 50 mg.
30 – 44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
< 30	Metformina este contraindicată	

Insuficienţă hepatică

Combinaţia (Vildagliptin + Metformin nu trebuie utilizată la pacienţi cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)

Copii şi adolescenţi

Combinaţia (Vildagliptin + Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

Siguranţa şi eficacitatea combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. 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.

IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecţie severă,
  - şoc,
  - administrare intravasculară de substanţe de contrast iodate
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficienţa cardiacă sau respiratorie,
  - infarctul miocardic recent,
  - şocul.
- Insuficienţă hepatică
- Intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generalităţi

Combinaţia vildagliptină + metformină nu este un substitut al insulinei la pacienţii dependenţi de insulină şi nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcţiei renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcţiei renale şi creşte riscul de acidoză lactică.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcţia renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele şi AINS) trebuie iniţiată cu prudenţă la pacienţii trataţi cu metformină. Alţi factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficienţa hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit şi orice afecţiuni asociate cu hipoxie, precum şi utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.

Pacienţii şi/sau aparţinătorii sau rudele acestora trebuie informaţi în privinţa riscului de acidoză lactică.

Administrarea de substanţe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanţe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanţa de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină şi creşterea riscului de acidoză lactică.

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia şi nu trebuie reluată decât la cel puţin 48 ore după procedură, cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.

Funcţia renală

RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienţii cu RFG < 30 ml/min şi administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezenţa afecţiunilor care influenţează funcţia renală. Insuficienţă hepatică

Pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN nu trebuie trataţi cu combinaţia vildagliptină + metformină.

Monitorizarea enzimelor hepatice

Testele funcţiei hepatice(TFH) trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină pentru a cunoaşte valorile iniţiale ale pacienţilor. În timpul tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an şi periodic după aceea. Pacienţii la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizaţi printr-o a doua evaluare a funcţiei hepatice pentru a confirma rezultatul şi trebuie urmăriţi ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creştere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare sau la pacienţii care dezvoltă semne sugestive de disfuncţie hepatică, se întrerupe tratamentul.

Boli cutanate

Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Intervenţii chirurgicale

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenţiei chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puţin 48 ore de la intervenţia chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală şi cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi conduc 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.

VIII. Prescriptori. Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi (medicină internă, medicină de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27, cod (A10BD10): DCI COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) - concentraţia 2,5 mg/1000 mg

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinaţia (saxagliptina + metformin) este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja trataţi cu combinaţia de saxagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze şi mod de administrare

Doza din combinaţia (saxagliptină + metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. 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.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă,inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă (clearance la creatinină< 60 ml/min), condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale (deshidratare, infecţie severă, şoc), suferinţă acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale: Combinaţia (saxagliptină + metformin) nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită: După punerea pe piaţă a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacţii adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficienţă renală: Deoarece metforminul este excretat renal, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală şi de cel puţin două până la patru ori pe an la pacienţii ce au concentraţii plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului şi la pacienţii vârstnici.

Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă.

Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28, cod (A10BD15): COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)

I. Indicaţii terapeutice

Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum este indicat la pacienţii adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice:

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

La pacienţii insuficient controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

• în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienţii insuficient controlaţi cu metformin şi aceste medicamente

• pentru pacienţii trataţi deja cu asocierea dapagliflozin şi metformin sub formă de comprimate separate.

III. Doze şi mod de administrare

Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum se recomandă pentru pacienţii adulţi, peste 18 ani cu diabet zaharat tip 2.

Adulţi cu funcţie renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG] ≥ 90 ml/min)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conţine o doză fixă de dapagliflozin şi metformin de 5 mg/1000 mg

3.1 Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

Pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

3.2 Pentru pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin şi metformin

Pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) şi metformin la Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleaşi doze zilnice de dapagliflozin şi metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

3.3. Categorii speciale de pacienţi

A. Insuficienţă renală

O RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului cu medicamente care conţin metformin şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni.

Doza zilnică maximă de metformin trebuie de preferat să fie divizată în 2 - 3 doze zilnice. Factorii care pot creşte riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiţi înainte de a se lua în considerare iniţierea cu metformin la pacienţii cu GFR <60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum, în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1. Doze la pacienţii cu insuficienţă renală

RFG ml/minut	Metformin	Dapagliflozin
60 – 89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport cu scăderea funcţiei renale.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
45 – 59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza iniţială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Dapagliflozin nu trebuie iniţiat. Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
30 – 44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza iniţială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Dapagliflozin nu este recomandat.
< 30	Metformin este contraindicat.	Dapagliflozin nu este recomandat.

B. Insuficienţă hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

C. Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformin este eliminat parţial prin excreţie renală şi deoarece este foarte probabil ca pacienţii vârstnici să aibă o funcţie renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi odată cu creşterea în vârstă. Monitorizarea funcţiei renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienţii vârstnici. De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleţie volumică.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

V. Contraindicaţii

Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min);
- Condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale, precum:
  - Deshidratare.
  - Infecţie severă.
  - Şoc;
- Afecţiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
- Insuficienţă cardiacă sau respiratorie.
- Infarct miocardic recent.
- Şoc;
- Insuficienţă hepatică;
- Intoxicaţie acută cu alcool etilic, etilism.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

6.1 Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.

<u>6.2 Acidoză lactică</u>

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar şi se recomandă contactarea medicului.

6.3 Funcţia renală

Eficacitatea glicemică a dapagliflozin este dependentă de funcţia renală iar eficacitatea este redusă la pacienţii care au insuficienţă renală moderată şi probabil este absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Tratamentul Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum nu trebuie iniţiat la pacienţii cu RFG < 60 ml/minut şi trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ale RFG aflate persistent sub 45 ml/minut).

Monitorizarea funcţiei renale

Funcţia renală trebuie evaluată:

• Înainte de iniţierea tratamentului şi anual după aceea.

• În cazul unei funcţii renale cu valori ale RFG < 60 ml/minut şi la pacienţii vârstnici, de cel puţin de 2 - 4 ori pe an.

• Înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcţia renală şi apoi periodic

• Dacă funcţia renală scade persistent sub o valoare a RFG de 45 ml/minut, tratamentul trebuie întrerupt.

• Metformin este contraindicat la pacienţii cu RFG < 30 ml/min şi administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezenţa afecţiunilor care influenţează funcţia renală.

6.4 Utilizare la pacienţi cu risc de depleţie volemică, şi/sau hipotensiune arterială

Se recomandă precauţie în cazul pacienţilor la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispune la un risc, cum sunt pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienţii vârstnici.

În cazul unor afecţiuni intercurente care pot duce la depleţie volemică (de exemplu, afecţiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) şi a electroliţilor. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienţii care dezvoltă depleţie volemică până la corectarea acesteia.

6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzaţie de sete intensă, dificultate în respiraţie, confuzie, stare neobişnuită de oboseală sau somnolenţă. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentraţia glucozei în sânge.

6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

Trebuie să se ţină cont de faptul că o infecţie uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum şi se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice şi debridare chirurgicală).

6.7 Infecţii ale tractului urinar

Excreţia urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

6.8 Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienţii vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariţie a depleţiei volemice şi sunt mai susceptibili de a fi trataţi cu diuretice.

6.9 Amputaţii ale membrelor inferioare

Este importantă consilierea tuturor pacienţilor diabetici în ceea ce priveşte îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

6.10 Intervenţie chirurgicală

Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă la momentul intervenţiei chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puţin 48 ore de la intervenţia chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală şi cu condiţia că funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au fost spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 29, cod (A10BD21): DCI COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentraţia 5 mg/10 mg

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătăţirea controlului glicemic atunci când metformin şi/sau sulfoniluree (SU) şi unul din monocomponentele combinaţiei (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja trataţi cu combinaţia liberă de dapagliflozin şi saxagliptin.

II. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. 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.

IV. Contraindicaţii

Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi sau antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale

Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută:

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute.

Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

Monitorizarea funcţiei renale

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcţia renală. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale, după cum urmează:

• Înainte de iniţierea acestui medicament şi apoi cel puţin o dată pe an

• Înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcţia renală şi ulterior periodic.

• În cazul pacienţilor cu funcţie renală redusă aproape de insuficienţă renală moderată, cel puţin de 2 - 4 ori pe an. Tratamentul cu această combinaţie - saxagliptin şi dapagliflozin nu trebuie iniţiat la pacienţi cu o rata a filtrării glomerulare (RFG), RFG < 60 ml/minut şi trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ale RFG aflate persistent < 45 ml/minut.

• Utilizarea la pacienţi cu risc de depleţie volemică, hipotensiune arterială şi/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acţiune al dapagliflozin, combinaţia - saxagliptin şi dapagliflozin, creşte diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienţi cu risc de depleţie volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleţie volemică, de exemplu, din cauza unei afecţiuni acute (cum sunt afecţiuni acute gastrointestinale cu greaţă, vărsături sau diaree).

Utilizarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică

Combinaţia - saxagliptin şi dapagliflozin poate fi utilizat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie evaluaţi înainte de iniţierea tratamentului şi în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri ameninţătoare de viaţă, au fost raportate în studiile clinice şi după punerea pe piaţă la pacienţii aflaţi în timpul tratamentul cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentraţia glucozei în sânge.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 30, cod (A10BH02): DCI VILDAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dublă terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,

2. Ca dublă terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, şi pentru care tratamentul cu metformină este nerecomandabil din cauza contraindicaţiilor sau intoleranţei,

3. Ca triplă terapie în asociere cu o sulfoniluree şi metformină - când exerciţiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

În condiţiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineaţa şi 50 mg seara.

În condiţiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineaţa.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

Informaţii suplimentare privind populaţiile speciale

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi

Insuficienţă hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. 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.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă,inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Insuficienţă hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN.

Testele funcţiei hepatice trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaşte valorile iniţiale ale pacienţilor. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an şi periodic după aceea. Pacienţii care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizaţi printr-o a doua evaluare a funcţiei hepatice pentru a confirma rezultatul şi trebuie urmăriţi ulterior prin teste frecvente ale funcţiei hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creştere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienţii care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncţie hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunţarea la tratamentul cu Vildagliptin şi normalizarea valorilor testelor funcţiei hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reiniţiat.

Insuficienţă cardiacă

Nu există experienţă privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienţi cu clasa funcţională NYHA IV şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la aceşti pacienţi.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute.

Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenţie pacienţilor cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

La pacienţii cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariţiei hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Boli cutanate

Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia leziunilor cutanate buloase şi exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menţinerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.

Generale

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.

Poate apărea un risc crescut de apariţie a angioedemului la pacienţii care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 31, cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. în terapia orală dublă în asociere cu:

• metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.

• o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viaţă nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienţii la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie orală tripla, în asociere cu metformin şi o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigura un control adecvat al glicemiei.

3. în terapie combinată, în asociere cu insulină şi metformin, când acest tratament împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

II. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

III. Monitorizarea tratamentului:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. 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.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă,inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale

Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită.

Insuficienţă renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficienţă hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 32, cod (A10BJ01): DCI EXENATIDUM</u>

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienţi adulţi, cu vârsta de 18 ani şi peste, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă şi exerciţiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată în monoterapie sau în asociere

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.

2. în terapia triplă:

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate.

3. Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii peste 18 ani, la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi iniţiat:

- Cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru formă cu administrare zilnică pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.

- sau, în funcţie de profilul pacientului, medicul poate opta pentru formă cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.

EXANATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXANATIDUM nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Există şi varianta cu administrare săptămânală/eliberare prelungită a 2 mg de exenatidă.

Administrarea se face în aceeaşi zi din săptămână de fiecare dată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică sau reacţii la locul administrării, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic, 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 HbA1c).

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.

IV. Contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauţii

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 μg la 10 μg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandată la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.

VI. Reacţii adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost de uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDUM.

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 33, cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM

I. Indicaţii

Liraglutid este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Terapie dublă asociată: la pacienţii adulţi cu diabet zaharat tip 2, insuficient controlat, în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin, sulfoniluree sau cu tiazolidindiona, când acestea, împreună cu dietă şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

Terapie triplă asociată la pacienţii adulţi cu diabet zaharat tip 2: în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin şi sulfoniluree sau metformin şi tiazolidindionă sau metformin şi insulină, când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

III. Doze şi mod de administrare

1. Doze

A. Iniţierea. Pentru îmbunătăţirea tolerabilităţii gastro-intestinale, doza iniţială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puţin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcţie de răspunsul clinic, după cel puţin o săptămână de tratament, este de aşteptat ca unii pacienţi să necesite o creştere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

B. Asocierea. Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinaţia metformină şi tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină şi tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Liraglutid poate fi la tratamentul existent cu sulfoniluree sau la asocierea metformină cu sulfoniluree. Dacă se adaugă Liraglutid la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutid. Cu toate acestea, dacă Liraglutid este asociat iniţial cu o sulfoniluree, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree.

Asocierea cu insulina

Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul cu metformin şi insulină, caz în care se va lua în considerare reducerea dozei de insulină şi monitorizarea glicemiei pentru reducerea riscului de hipoglicemii.

Pentru combinaţia metformină şi insulină, se aplică următoarea schemă de tratament pacienţilor insuficient controlaţi cu metformin şi insulină, care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii pentru utilizarea unei sulfamide hipoglicemiante sau la care a fost înregistrat

eşecul terapiei cu: insulină + metformin + sulfamidă hipoglicemiantă: administrarea unei doze iniţiale de 0,6 mg/zi timp de 7 zile, urmată de administrarea unei doze de 1,2 mg

La Grupe speciale de pacienţi

- Pacienţi vârstnici (> 65 de ani)

- Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Pacienţi cu insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, medie sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experienţa terapeutică la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal şi prin urmare liragluti (Erată G&G: liraglutid) nu este indicat la aceste grupe de pacienţi. - Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei.

Utilizarea Liraglutid nu este recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

- Copii şi adolescenţi

La adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 10 ani

2. Mod de administrare

Liraglutid nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Liraglutid se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă şi poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul şi momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutid să fie injectat în acelaşi moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil.

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

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.

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 HbA1c).

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 (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)

- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

- Liraglutid nu este un substitut pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienţii insulino-dependenţi

- Nu există experienţă terapeutică privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) şi,de aceea,liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la aceşti pacienţi. Experienţa privind utilizarea la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală şi pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la aceşti pacienţi deoarece este asociată cu reacţii adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greaţă, vărsături şi diaree Pancreatita acută: Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată,administrarea liraglutid nu trebuie reluată

- Boala tiroidiană: Reacţiile adverse tiroidiene, cum este guşa,au fost raportate în studiile clinice şi în mod special la pacienţii cu afecţiuni tiroidiene pre-existente. De aceea,liraglutid trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi.

- Hipoglicemia: Pacienţii cărora li se administrează liraglutid în asociere cu o sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree.

- Deshidratarea: La pacienţii trataţi cu liraglutid au fost raportate semne şi simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcţiei renale şi insuficienţă renală acută. Pacienţii trataţi cu liraglutidum trebuie avertizaţi asupra riscului potenţial de deshidratare în relaţie cu reacţiile adverse gastrointestinale şi pentru a lua măsuri de precauţie că să evite pierderea de lichide.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

A. Uşoara încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influenţeze absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.Studiile de interacţiune nu au evidenţiat nicio întârziere a absorbţiei, relevantă clinic şi, de aceea, nu este ncesară (Erată G&G: necesară) ajustarea dozei. Câţiva pacienţi trataţi cu liraglutid au raportat cel puţin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

B. Warfarina şi alţi derivaţi cumarinici. Este necesară monitorizarea frecvenţă a INR după iniţierea tratamentului cu liraglutid la pacienţi în tratament cu warfarină sau alţi derivaţi cumarinici.

C. Paracetamol, Atorvastatina, Griseofulvina, Digoxina, Lisinopril, Anticoncepţionale. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu liraglutid.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenţionează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu Liraglutid trebuie întrerupt.

Alăptarea

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

Fertilitatea

Liraglutid nu prezintă efecte dăunătoare asupra fertilităţii.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Liraglutid nu are nicio influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie informaţi despre măsurile de precauţie pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule şi folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.

Reacţii adverse

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse raportate la Liraglutid.

Categoriile de frecvenţă sunt definite ca fiind: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1. Reacţii adverse raportate la utilizarea Liraglutid

Aparate sisteme şi organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecţii şi infestări		Rinofaringită Bronşită			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacţii anafilactice		
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Hipoglicemie Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare		

Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Ameţeli			
Tulburări cardiace		Creşterea frecvenţei cardiace			
Tulburări gastrointestinale	Greaţă Diaree	Vărsături Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipaţie Gastrită Flatulenţă Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucţie intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Erupţie cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit		
Tulburări renale şi ale căilor urinare			Afectarea funcţiei renale Insuficienţă renală acută		
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacţii la locul de injectare		Febră	
Investigaţii diagnostic		Valori crescute ale lipazemiei*) Valori crescute ale amilazemiei*)			

*) din studii clinice controlate de fază 3b şi 4 numai când sunt măsurate.

Hipoglicemia

Hipoglicemia severă poate apărea mai puţin frecvent şi a fost observată mai ales dacă liraglutid este asociat cu o sulfoniluree.

Reacţii adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puţin un episod de greaţă şi cel puţin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost uşoare sau moderate şi au fost dependente de doză; frecvenţa şi severitatea acesteia au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienţii cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată (clearance al creatininei 60 - 90 ml/min şi respectiv 30 - 59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.

Reacţii adverse la nivelul locului de injectare

Prurit, edem uşor, erupţie la locul de injectare; aceste reacţii au fost uşoare.

Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.

Reacţii alergice: Reacţii alergice inclusiv urticarie, erupţie cutanată tranzitorie şi prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacţii anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitaţiile, dispneea şi edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutid. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Liraglutid.

Supradozaj

La doze mari (72 mg) au fost semnalate greaţă severă, vărsături şi diaree dar nu şi hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie iniţiat tratamentul de susţinere corespunzător, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului.

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: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet sau medici desemnaţi.

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.

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

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. 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 35, cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM

I. Indicaţii şi criterii de includere în tratamentul specific:

Semaglutidum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Asocierile de medicamente antidiabetice sunt:

• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum
• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum + sulfoniluree
• semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree
• semaglutidum (schema terapeutică 1) + metforminum + insulinum.
• semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum.

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1 mg/săptămânal semaglutidum ulterior

II. Doze şi mod de administrare

Doze

Doza iniţială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreţinere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin şi/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin şi/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se iniţiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil şi în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunţe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienţii îşi pot relua schema terapeutică obişnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Mod de administrare

Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a braţelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puţin 3 zile (> 72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, şi anume medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte şi în baza parametrilor clinici şi paraclinici. Eficienţa terapiei trebuie probată clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic 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 HbA1c).

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-eficienţa cât mai bun.

IV. Contraindicaţi

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizar (Erată G&G: utilizare)

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină.

Nu există experienţă privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV NYHA şi, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Efecte gastrointestinale

Utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacţii adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt trataţi pacienţi cu disfuncţie renală, deoarece greaţa, vărsăturile şi diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcţia renală.

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienţii cu antecedente de pancreatită se recomandă prudenţă.

Hipoglicemie

Pacienţii trataţi cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la iniţierea tratamentului cu semaglutidum.

Retinopatie diabetică

La pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină şi semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariţie a complicaţiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudenţă la utilizarea semaglutidum la pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi trataţi în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătăţirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conţine sodiu".

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică privind utilizarea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienţi cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată. Se recomandă prudenţă la tratarea acestor pacienţi cu semaglutidum.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea semaglutidum la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori:

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum şi alţi medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare şi în baza protocolului terapeutic şi a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

* Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului SEMAGLUTIDUM extins.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 36, cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicaţie:

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar şi exerciţiul fizic în plus faţă de alte medicamente hipoglicemiante: metformin, insulina pentru tratamentul diabetului zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Empagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

Empagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

III. Doze şi mod de administrare

Doza iniţială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în terapie asociată cu metformin. La pacienţii care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2 şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg.

IIV. (Erată G&G: IV) Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Precauţii

Generale

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Cetoacidoză diabetică. Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital şi cazuri letale la pacienţi trataţi cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin.

Într-o serie de cazuri, natura afecţiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaşte dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariţie în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariţiei unor simptome nespecifice cum sunt greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăţi de respiraţie, confuzie, fatigabilitate neobişnuită sau somnolenţă. Pacienţii trebuie să fie evaluaţi pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienţii unde se suspectează sau este diagnosticată prezenţa CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care sunt spitalizaţi în vederea efectuării unor intervenţii chirurgicale majore sau care au afecţiuni acute severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează. Înainte de a iniţia tratamentul cu empagliflozin, trebuie luaţi în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispune la cetoacidoză. Pacienţii care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienţii cu rezervă funcţională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienţi cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluţie lentă la adulţi (LADA) sau pacienţi cu antecedente de pancreatită), pacienţii cu afecţiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienţii la care se reduc dozele de insulină şi pacienţii cu o creştere a cererii de insulină din cauza afecţiunilor acute, a intervenţiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizaţi cu precauţie la aceşti pacienţi.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienţii care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat şi rezolvat un alt factor precipitant evident.

Siguranţa şi eficacitatea empagliflozin la pacienţii cu diabet de tip 1 nu a fost stabilită şi empagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienţilor cu diabet de tip 1. Date limitate provenite din studiile clinice sugerează faptul că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienţii cu diabet tip 1 sunt trataţi cu inhibitori de SGLT2.

Atenţionări speciale la grupe speciale de pacienţi

1. Insuficienţă renală*)

Din cauza mecanismului de acţiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcţia renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 sau ClCr ≥ 60 ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie iniţiată la pacienţi cu RFGe < 60 ml/min/1,73 m^2 sau ClCr < 60 ml/min. La pacienţii care tolerează empagliflozin, la care valorile eRFG scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m^2 sau ClCr sub 60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menţinută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienţii cu valori ale eRFG aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m^2 sau cu valori ale ClCr aflate persistent sub 45 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţii cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceştia.

---

*) Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

2. Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienţi.

3. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcţie de vârstă. La pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleţie volemică. Din cauza experienţei terapeutice limitate la pacienţii cu vârsta de 85 ani şi peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

4. Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea administrării empagliflozin la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum şi alţi medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare şi în baza protocolului terapeutic şi a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 37, cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM

I. Indicaţii:

Dapagliflozina este indicată la pacienţii adulţi pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta şi programul de exerciţii fizice în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante: metformin, sulfoniluree inclusiv insulina, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

a. Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

c. Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

a. Dapagliflozinum cu Metformin şi sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

b. Dapagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

III. Doze şi mod de administrare.

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menţionate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

V. Contraindicaţii.

Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

- Insuficienţa renală: Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului cu molecula de dapagliflozin şi apoi cel puţin o dată pe an înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu alte medicamente care pot reduce funcţia renală şi apoi periodic. Molecula Dapagliflozinum poate fi utilizată şi la pacienţii cu insuficienţă renală care prezintă o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 45 ml/min şi 60 ml/min. Pentru pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi insuficienţă cardiacă, Dapagliflozinum poate fi utilizat în cazul în care există insuficienţă renală, până la o o rată de filtrare glomerulară (RFG) de 30 ml/min şi se recomandă în acest sens monitorizarea de 2 - 4 ori/an a funcţiei renale. Experienţa cu dapagliflozinum în tratamentul insuficienţei cardiace la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/minut) este limitată.
- Insuficienţa hepatică: Experienţa obţinută din studiile clinice efectuate la pacienţii cu insuficienţă hepatică este limitată.
- Se recomandă şi evaluarea precum şi examenul amănunţit al membrelor inferioare pentru evitarea riscului de gangrenă Fournier.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 38, cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM</u>

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Lixisenatida este indicată la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, şi/sau cu insulină bazală, în vederea obţinerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată;
- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.

2. în terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate.

B. Lixisenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze şi mod de administrare

Doze

Doza iniţială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 μg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreţinere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreţinere a 20 μg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 μg soluţie injectabilă este disponibil pentru doza de întreţinere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecţia prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeaşi masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a braţului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) 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 şi a HbA1c.

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale şi HbA1C% 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.

IV. Contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 - GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

2. Afecţiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv

gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienţi.

3. Insuficienţă renală

Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min sau cu boală renală în stadiu terminal.

4. Hipoglicemie

Pacienţii trataţi cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree- împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

6. Grupe de pacienţi care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP- 4).

7. Deshidratare

Pacienţii trataţi cu lixisenatidă trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

8. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepţie.

Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă doreşte să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilităţii.

9. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcţiei hepatice să influenţeze farmacocinetica lixisenatidei.

10. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

11. Hipoglicemia

VI. Reacţii adverse

1. Hipoglicemie

2. Tulburări gastro-intestinale

3. Reacţii la nivelul locului de injectare

4. Reacţii alergice. Cele mai multe dintre aceste reacţii adverse raportate (cum sunt reacţiile anafilactice, angioedemul şi urticaria) au fost uşoare în severitate.

5. Frecvenţa cardiac. A fost observată o creştere tranzitorie a frecvenţei cardiace după administrarea a 20 μg lixisenatidă. La pacienţii trataţi cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie şi palpitaţii.

Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie iniţiat un tratament de susţinere adecvat, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului (creştere a incidenţei tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

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 competenţa 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.

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

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbaţi cât şi la femei.

La originea bolii Fabry se află mutaţiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3 şi lyso-Gb3. Astfel, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe şi ţesuturi, şi apariţia manifestărilor clinice din boala Fabry.

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme uşoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficienţa organelor afectate. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pun viaţa în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

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

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activităţii enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala.
- Diagnosticul molecular se stabileşte prin analiza ADN care permite identificarea mutaţiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioara a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry (anexa 1):

- **Adulţii şi copii de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasma şi leucocite.

- **Adulţii şi copii de sex feminin**: nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasma şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu agalsidasum alfa pacienţii cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienţii diagnosticaţi începând cu vârsta de 7 ani şi eligibili pentru includerea în tratament pot iniţia tratamentul cu agalsidasum alfa.

4. Indicaţiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

Agalsidasum alfa este indicat pentru terapia de substituţie enzimatică pe termen lung la pacienţi cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficienţă de alfa-galactosidază A).

5. Obiectivele terapiei terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry:

- ameliorarea simptomatologiei şi
- prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.

II. SCHEMA DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA LA PACIENŢII ADULŢI ŞI COPII CU DIAGNOSTIC CONFIRMAT DE BOALĂ FABRY

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

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

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

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

Durata tratamentului cu agalsidasum alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

Imunogenicitatea

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

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza beta pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutaţi pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinţă medicului sau pacientului pentru terapie orala.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA (anexa 1, anexa 2)

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

IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) Pedigree-ul clinic	iniţial iniţial iniţial iniţial, la fiecare 6 luni*) iniţial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (Clearance creatinina)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*)
	Monotorizare (Erată G&G: Monitorizare) Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Toleranţa la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normala la fiecare 24-36

		luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. Biomicroscopic	iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	iniţial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	iniţial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieţii	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă:

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

V. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ FABRY CARE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ŞI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratment (Erată G&G: Tratament) adjuvant şi profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficienţă cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocanţi ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncţiei endoteliale şi a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase şi acroparestezii	Evitarea efortului fizic, a circumstanţelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;
	Profilaxia accidentelor vasculocerebrale	Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi > 30 ani şi femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor.

		Aport adecvat de vit. B12, 6,C, folat.
	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracţionate; metoclopramid

VII. Prescriptori
Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, neurologie şi pediatrie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
Pacient
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
Medic curant
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....
1. Solicitare:
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de agalzidază alfa recomandată .....
2. Date clinice
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)

Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data .....
Creatinina serică .....
Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....

Dializă	Da	Nu
Transplant renal	Da	Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data .....
Tensiunea arterială .....

Cardiomiopatie hipertrofică	Da	Nu
Aritmii	Da	Nu
Angor	Da	Nu
Infarct miocardic	Da	Nu
Insuficienţă cardiacă congestive	Da	Nu
Electrocardiogramă	Da	Nu
Ecocardiografie	Da	Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative	Da	Nu

5. Evaluarea neurologică

Data .....
Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....
Toleranţa la căldură/frig .....
Durere cronică/acută .....
Tratament antialgic .....

Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu

6. Evaluare ORL

Data .....

Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data .....

Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu

8. Evaluare dermatologică

Data .....
Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

9. Evaluare respiratorie

Data .....

Tuse	Da	Nu
Sindrom de obstrucţie bronşică	Da	Nu
Spirometrie	Da	Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data .....

Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. Biomicroscopic	Da	Nu

11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază alfa (până la data actualei evaluări) .....

13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .....

.....
.....

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv

.....
.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidază alfa

Doza recomandată: 0,2 mg/kg corp, o dată la 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA ALFA a 3,5 mg ..... pentru perioada recomandată.

16. Alte observaţii referitoare la tratament

.....
.....

Semnătura şi parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul ....., CNP ....., domiciliat în ....., telefon ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Agalzidază alfa privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu Agalzidază alfa tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Agalzidază alfa şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Agalzidază alfa.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Agalzidază alfa, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data ....."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 40, cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM

I. Generalităţi

Definiţie

Sindromul Hunter este determinat de deficienţa de Iduronat-2-sulfataza (I2S) care în mod normal clivează grupul sulfat de pe glicozaminoglicanii heparan şi dermatan sulfat. O scădere a iduronat-2-sulfatazei conduce la acumularea de glicozaminoglicani nedegradaţi în lizozomii diferitelor organe şi ţesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Acumularea depozitelor de glicozaminoglicani nedegradaţi conduce la alterarea structurii şi funcţiilor ţesuturilor şi celulelor, rezultând multiple disfuncţii de organe şi sisteme, producând un spectru larg de manifestări clinice cronice şi progresive.

Incidenţa estimată a sindromului Hunter este de 0,69 - 1,19 la 100.000 de nou-născuţi, este aproape exclusiv la populaţia masculină, deşi au fost raportate cazuri şi în rândul populaţiei feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X şi până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale acesteia.

Diagnostic

Diagnosticul precoce este esenţial pentru creşterea şanselor de îmbunătăţire a condiţiei pacienţilor cu sindrom Hunter şi implică o combinaţie între diagnosticul clinic, biochimic şi molecular.

Diagnosticul clinic

În general medicul pediatru pune diagnosticul de sindrom Hunter ca urmare a manifestărilor apărute în primii ani de viaţă. Vârsta de prezentare la medicul pediatru poate varia în funcţie de simptomatologia copilului, care poate varia de la manifestări blânde şi discrete până la severe.

De multe ori copiii cu sindrom Hunter sunt supuşi diferitelor intervenţii chirurgicale înainte de diagnostic şi de aceea un istoric chirurgical de hernie, timpanostomie, adenoidectomie, canal carpian poate ridica suspiciunea de sindrom Hunter.

În primele luni de viaţă simptomele sunt de tip respirator, la care destul de frecvent se asociază hernie ombilicală şi inghinală, statură mică, faţă aspră, macroglosie şi hiperplazie gingivală.

Manifestări clinice

• disfuncţii respiratorii superioare şi creşterea frecvenţei infecţiilor respiratorii superioare;

• sindromul de apnee în somn este una din complicaţiile destul de comune;

• interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter şi este caracterizată prin disostoză multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 şi L2 cu apariţia cifozei, creşterea diametrului antero-posterior al toracelui şi subţierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;

• abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;

• scăderea acuităţii auditive;

• cardiomiopatie şi boală valvulară;

• neurologic:

- două treimi din pacienţi au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia şi semnele clinice apar mai târziu cu disfuncţii neurologice minime. La această categorie de pacienţi dezvoltarea psihică şi cognitivă este normală, putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare ca urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian şi hidrocefaliei;

- în formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare a depozitelor de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare.

În cazurile severe decesul apare în prima sau a doua decadă a vieţii ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienţei cardiace.

Prevalenţa semnelor şi simptomatologia clinică a pacienţilor cu sindrom Hunter pot fi reprezentate în tabelul de mai jos:

Organ/Regiune anatomică	Semne/Simptomatologie	Prevalenţa (%)
Regiunea capului	Dismorfism facial, facies uscat, macrocefalie, hidrocefalie	95
ORL	Macroglosie	70
	Otită medie	72
	Scăderea auzului	67
	Obstrucţie nazală	34
	Creşterea tonsilelor/adenoide	68
Cardiovascular	Murmur cardiac	62
	Boală valvulară	57
Gastro-intestinal	Hernie abdominală	78
	Hepatosplenomegalie	89
Osteoarticular	Redoare articulară cu limitarea funcţională sau contractură	84
	Cifoză/Scolioză	39
Neurologic	Hidrocefalie	17
	Convulsii	18
	Dificultăţi la înghiţire	27
	Sindrom de canal carpian	25
	Dificultăţi de efectuare a manevrelor de fineţe	33
	Hiperactivitate	31
	Tulburări cognitive	37
	Tulburări comportamentale	36

Diagnosticul biochimic

În majoritatea cazurilor, glicozaminoglicanii urinari sunt crescuţi, dar nu reprezintă un diagnostic de certitudine pentru sindromul Hunter, fiind necesare evaluări suplimentare. Testarea glicozaminoglicanilor urinari poate fi cantitativă, dar şi calitativă (prin electroforeză şi cromatografie) şi are dezavantajul unei lipse de specificitate cu multe rezultate fals-negative. Documentarea creşterii glicozaminoglicanilor urinari, în special a dermatanului şi heparanului, orientează medicul către testarea enzimatică sanguină care pune diagnosticul definitiv de sindrom Hunter prin obiectivarea deficienţei iduronat-2-sulfatazei.

Diagnosticul molecular

Deşi nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Hunter, testarea genei I2S poate fi utilă în cazurile-limită sau în special pentru cuplurile fertile care solicită consiliere genetică sau testare prenatală, dar au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale genei.

II. Tratament

Tratamentul pacienţilor cu sindrom Hunter se face cu idursulfase care este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obţinută dintr-o linie de celule umane, şi care este analog al enzimei produse pe cale naturală.

III. Criterii de includere în tratament:

Pacienţi de sex masculin, dar şi feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deşi toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra şi la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranţă şi un raport beneficiu-risc similar cu al pacienţilor peste 5 ani.

IV. Criterii de excludere din tratament

Contraindicaţii absolute:

• hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;

• istoric de reacţii anafilactice/anafilactoide.

Contraindicaţii relative - administrarea se face după stabilizare şi control:

• tulburări ale sistemului nervos - cefalee, ameţeală, tremor;

• tulburări cardiace - aritmie, tahicardie;

• tulburări cardiace - hiper- sau hipotensiune arterială;

• tulburări respiratorii - dispnee, bronhospasm, hipoxie, afecţiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;

• tulburări gastrointestinale - dureri abdominale severe, vărsături;

• tulburări cutanate - erupţii cutanate extinse, eritem cutanat extins.

Atenţionări speciale

La unii pacienţi au fost observate reacţii anafilactice care pot pune viaţa în pericol şi după câţiva ani de la iniţierea tratamentului. Reacţii anafilactice tardive au fost observate şi până la 24 de ore de la reacţia iniţială.

V. Doze

Idursulfaza se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacţii adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu elaprase în cazul pacienţilor care au fost trataţi timp de mai multe luni în spital şi care au o bună toleranţă la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

VI. Monitorizarea tratamentului

La pacienţii sub tratament cu idursulfază standardul de monitorizare îl reprezintă nivelul glicozaminoglicanilor urinari care arată răspunsul terapeutic.

Monitorizarea clinică se efectuează în mod regulat de către medic conform tabelului de mai jos:

	Evaluare	Recomandare
Istoric medical	Evaluare clinică şi evaluarea dezvoltării	Bianual
Examinare fizică	Evaluare clinică, măsurarea greutăţii, înălţimii, tensiunii arteriale, circumferinţa craniului	Bianual
Neurologic	Evaluare cognitive	Anual
Cardiovascular	Ecocardiogramă, EKG	Anual
Musculoscheletal	Evaluarea osteoarticulară	Anual

VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului

• formă severă sau avansată la care nu se observă nicio eficacitate terapeutică;

• după 6 - 12 luni de administrare fără documentarea vreunui beneficiu terapeutic evident;

• exacerbarea tulburărilor comportamentale ca urmare a administrării idursulfazei;

• declin neurologic progresiv;

• reacţii adverse grave legate de administrarea idursulfazei;

• comorbidităţi ameninţătoare de viaţă;

• sarcină;

• alăptare.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se vor face de către medicii din specialităţile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu sindrom Hunter se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 41, cod (A16AB10): DCI VELAGLUCERASE ALFA

I. Indicaţii

Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituţie enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienţii care prezintă boala Gaucher de tip 1.

II. Criterii de includere (prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii):

a. Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:

- Retard de creştere
- Hepatosplenomegalia simptomatică
- Hb < 10 g/dl
- trombocitopenia < 60.000/mmc
- neutrofile < 500/mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)
- boală osoasă simptomatică

b. Criteriile de includere în terapia pentru adulţi

- Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic
- Pancitopenie acută
- Hb < 8,5 g/dl
- Trombocite < 60.000/mmc
- număr de neutrofile < 500/mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)
- Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

III. Criterii de excludere din terapie

- Lipsa de complianţă la tratament;

- Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greaţă, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi faţă de VPRIV.

- Absenţa unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U/kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătăţiri sau înrăutăţirea semnelor clinice şi a parametrilor de laborator în baza cărora a fost indicat tratamentul:

a. splenomegalia;
b. hepatomegalia;
c. boală osoasă (clinic, DEXA, MRI, radiologie);
d. hemoglobina (g/dl);
e. numărul de trombocite (mii/mmc).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 30 - 60 unităţi/kg (în funcţie de gradul de severitate a bolii), administrată la fiecare două săptămâni, în infuzie intravenoasă de 60 de minute, printr-un filtru de 0.22 μm.

Ajustările dozajului pot fi făcute individual, în baza obţinerii şi menţinerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unităţi/kg la fiecare două săptămâni.

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerază pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutaţi pe tratamentul cu velaglucerase alfa (utilizând acelaşi dozaj şi aceeaşi frecvenţă), dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu

Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

V. Monitorizarea pacienţilor afectaţi de boala Gaucher

Obiective terapeutice

1. Anemia*):
- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:
  ≥ 11 g/dl (la femei şi copii);
  ≥ 12 g/dl (la bărbaţi)
2. Trombocitopenia*):
- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
  de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
  la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)
3. Hepatomegalia*)
- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N*1)
- reducerea volumului hepatic cu: 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
  30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*)
- obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N*2)
- reducerea volumului splenic cu: 30 - 50% (după primul an de TSE)
  50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)
5. Dureri osoase*)
- absente după 1 - 2 ani de tratament
6. Crize osoase*) - absente
7. Ameliorare netă a calităţii vieţii
8. La copil/adolescent:
- normalizarea ritmului de creştere
- pubertate normală

_____

*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu boală Gaucher

Pacienţi fără terapie de substituţie enzimatică	**Pacienţi cu terapie de substituţie enzimatică**					
	Care NU au atins ţinta terapeutică		Care au atins ţinta terapeutică		În momentul schimbării dozei sau în prezenţa unei complicaţii clinice	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 3 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 12 - 24 luni	semnificative
Hemoleucogramă						
Hb	X		X		X	X
Nr. trombocite	X		X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza, sau alţi markeri disponibili	X		X		X	X
Evaluarea organomegaliei*)						
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X
Evaluarea bolii osoase						

1. IRM**) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral)		X		X	X	X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloană vertebrală (LL) - pumn şi mână (pentru pacienţi cu vârsta egală sau sub 14 ani)	 X	X X		X X X	X X X	X X X
3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural)		X		X	X	X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV		X		X	X	
Teste bio-umorale***)	X			X	X	X
Calitatea vieţii						
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)	X			X	X	X

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de **valoarea normală** corespunzătoare pacientului: pentru **ficat** = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru **splină** = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100.

**) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de acelaşi medic specializat în această direcţie, cu încadrare în grade de severitate Terk şi stadii Dusseldorf.

***) TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial în centrele judeţene nominalizate şi anual în Centrul Naţional de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalul de Urgenţă pentru Copii Cluj-Napoca.

VI. Prescriptori: medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, şi pediatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 42, cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA

I. Indicaţii

Elosulfase alfa este indicat pentru tratamentul ***mucopolizaharidozei tip IVA*** (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienţii de orice vârstă.

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică şi cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic şi cu evoluţie progresivă.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă şi este cauzată de deficienţa enzimei lizozomale N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parţial degradaţi de tipul keratan-sulfat (KS) şi condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codantă *(galns)* se află pe braţul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

II. Tratament

Alfa elosulfaza o terapie de substituţie enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane *galns* şi este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicaţie anti-inflamatorie non-steroidiană şi tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuieşte enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipseşte la pacienţii cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studilor (Erată G&G: studiilor) clinice că tratamentul îmbunătăţeşte mersul şi scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.

Tratamentul cu elosufase (Erată G&G: elosulfase)alfa trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face faţă urgenţelor medicale.

Doze

Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână. Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).

Din cauza posibilelor reacţii de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.

Populaţii speciale

- *Vârstnici (≥ 65 de ani)*

Siguranţa şi eficacitatea elosulfase alfa la pacienţii cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite şi nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de dozare la aceşti pacienţi. Nu se cunoaşte dacă pacienţii vârstnici răspund diferit faţă de pacienţii tineri.

- *Copii şi adolescenţi*

Dozele la copii şi adolescenţi sunt la fel ca la adulţi. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Tabel 1.

Mod de administrare: doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienţilor care cântăresc mai puţin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcţie de toleranţă la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se creşte viteza la 6 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienţilor care cântăresc 25 kg sau mai mult trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. Atunci când este diluat în 250 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcţie de toleranţă, la fiecare 15 minute, după cum

urmează: mai întâi se creşte viteza la 12 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

Tabelul 1: Volume şi viteze de perfuzie recomandate

Greutatea pacientului (kg)	Volumul total de perfuzie (ml)	Pasul 1 Viteza de perfuzie iniţială 0 - 15 de minute (ml/oră)	Pasul 2 15 - 30 de minute (ml/oră)	Pasul 3 30 - 45 de minute (ml/oră)	Pasul 4 45 - 60 de minute (ml/oră)	Pasul 5 60 - 75 de minute (ml/oră)	Pasul 6 75 - 90 de minute (ml/oră)	Pasul 7 90 + minute (ml/oră)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Anafilaxie şi reacţii alergice grave

S-au raportat anafilaxie şi reacţii alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător şi echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacţii, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind tratamentul de urgenţă. La pacienţii care au manifestat reacţii alergice în timpul perfuziei, este necesară precauţie la readministrare.

Reacţii legate de perfuzie

Reacţiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacţiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacţii alergice. Pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie. Gestionarea IR trebuie efectuată în funcţie de gradul de severitate al reacţiei şi să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei şi/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice şi/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacţie gravă trebuie efectuată cu precauţie şi monitorizare atentă de către medicul curant.

Compresia măduvei spinării/cervicale

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienţii care au primit elosulfase alfa, cât şi la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinenţă urinară şi a materiilor fecale) şi trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

Dietă cu restricţie de sodiu

Acest medicament conţine 8 mg sodiu per flacon şi se administrează în soluţie pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

Sorbitol

Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Pentru elosulfase alfa nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea elosulfase alfa în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

Date disponibile privind reproducţia la animale au evidenţiat excreţia de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaşte dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de aşteptat

expunerea sistemică prin intermediul laptelui. Din cauza lipsei de date la oameni, elosulfase alfa trebuie administrat la femei care alăptează doar dacă se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial pentru copil.

Nu s-a observat afectarea fertilităţii în cadrul studiilor non-clinice cu alfa elosulfază.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Elosulfase alfa are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat ameţeli în timpul perfuziilor; dacă ameţeala apare după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Reacţii adverse

Majoritatea reacţiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacţii adverse apărute după iniţierea perfuziei şi până la sfârşitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice şi au inclus anafilaxie, hipersensibilitate şi vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la ≥ 10% dintre pacienţii trataţi cu Vimizim şi cu ≥ 5% mai mult în comparaţie cu placebo) au fost dureri de cap, greaţă, vărsături, pirexie, frisoane şi dureri abdominale. IR au fost în general uşoare sau moderate, iar frecvenţa a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament şi au avut tendinţa de a avea loc mai puţin frecvent în timp.

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacţiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa.

Reacţiile adverse sunt definite în funcţie de frecvenţă astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

Tabelul 2: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa MedDRA

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**MedDRA Termenul preferat**	**Frecvenţa**
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Mai puţin frecvent
Hipersensibilitate		Frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Foarte frecvent
Ameţeli		Foarte frecvent
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Dispnee	Foarte frecvent
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, dureri orofaringiene, dureri în abdomenul superior, dureri abdominale, greaţă	Foarte frecvent
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvent
Frisoane		Foarte frecvent
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvent

III. Prescriptori

Medici pediatri, Medicina Internă sau Reumatologie în cazul pacienţilor adulţi, neurologi, genetică medicală din unităţile de specialitate prin care se derulează programul. Evaluare anuala a pacienţilor în Centrul de expertiza în boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 43, cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic. Alfamanozidoza (AM) este o afecţiune progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare doua copii identice ale mutaţiei genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutaţii ale genei MAN2B1 care afectează activitatea enzimei alfa-manozidază.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2 - 10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule şi organe, ducând la apariţia simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp şi pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienţii care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinata fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme uşoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomaliile scheletice şi afectarea neurologică, în special miopatică.

Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.

Caracteristicile clinice observate la un individ (precum şi morbiditatea asociată, riscul de deces şi impactul asupra calităţii vieţii [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul şi contribuie la scăderea calităţii vieţii pacientului, dar şi la o predictibilitate redusă a evoluţiei bolii.

1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:

- La nivel facial: unii pacienţi prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinţi spaţiaţi, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcţiei intelectuale, retard în achiziţiile psiho-motorii - La nivel cerebral: demielinizare şi hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepţie a durerii.
- La nivel musculo-scheletal şi articular: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale), reducerea funcţionalităţii articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcţiei motorii.
- Respirator: deteriorarea funcţiei pulmonare
- Imunodeficienţă şi infecţii
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestările clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze.

Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.

În final, cei mai mulţi pacienţi devin dependenţi de scaunul cu rotile şi nu vor fi niciodată independenţi social.

În formele uşoare şi moderate ale bolii, speranţa de viaţă e buna, mulţi pacienţi trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

Cei mai mulţi pacienţi sunt diagnosticaţi în prima sau a doua decadă a vieţii, dar este posibilă şi diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferenţial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

- **Măsurarea oligozaharidelor (OZ)**: niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM.

Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser ≥ 4 μmol/L au fost considerate ridicate.

- **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblaşti (biopsie de piele). La pacienţii cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5 - 15% din activitatea normală. De menţionat cazurile în care, deşi nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum şi pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.

- **Testele genetice** pentru detectarea mutaţiei homozygote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.

- **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după *Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group,* Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):

- Pacienţi ≤ 10 ani

*) MPS = mucopolizaharidoză

- Pacienţi > 10 ani

3. Indicaţiile terapiei cu LAMZEDE în AM:

Indicaţii terapeutice: terapia de substituţie enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienţi cu alfa-manozidoză uşoară până la moderată.

4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:

- ameliorarea simptomatologiei şi

- prevenirea complicaţiilor tardive ale AM.

II. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienţii cu AM

Doze şi mod de administrare Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituţie enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătăţii, care poate aborda TSE şi urgenţele medicale.

Doze. Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numărul de flacoane care se utilizează trebuie calculat în funcţie de greutatea fiecărui pacient. Dacă numărul calculat de flacoane include o fracţie, acesta trebuie rotunjit la următorul număr întreg.

III. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau şoc anafilactic.
3. Complianţa scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluţiei.

IV. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu am la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA

Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament. Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va rămâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulţi, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal şi articular, funcţie respiratorie, funcţie cognitivă, funcţie auditivă şi vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienţii care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA,** precum şi **calitatea vieţii** acestora.

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Activitatea enzimatică Genotip Anamneza Ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime)	iniţial Iniţial Iniţial Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale) şi osoase, reducerea funcţionalităţii articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcţiei motorii.	Ecografie musculo-scheletală Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloană vertebrală) Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani) RMN cerebral/coloană vertebrală şi Viteza de conducere nervoasă	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, şi la fiecare 24 luni*) Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 24 luni*) Iniţial, şi la fiecare 6/12 luni
Funcţie respiratorie redusă	Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute şi testul de mers cu durată de şase minute	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
	Determinarea saturaţiei de O2	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
	Spirometrie	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Afectarea funcţiei cognitive	Evaluare psihologocă (Erată G&G: psihologică)	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Tulburări motorii, ataxie. Examen clinic RMN cerebral	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 24 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma/Potenţiale auditive evocate	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Cardiologică	Scăderea capacităţii de efort EKG Ecocardiograma	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni*)
Nefrologică	Alterarea funcţiei renale. Examen de urina, Urocultură, Creatinină	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Hematologică/Imunologică	Infecţii respiratorii recidivante/deficit imun Hemo-leucograma Imunograma	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. Biomicroscopic	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Teste specifice de laborator	anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa	La pacienţii la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi)
	Oligozaharide în ser/urină	Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai

		importantă metodă de evaluare a eficacităţii tratamentului
Durere/calitatea vieţii	Ameliorarea calităţii vieţii-examen clinic obiectiv	Iniţial, la fiecare 6 luni
Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agenţia Naţională a medicamentului	Monitorizare continuă

NOTĂ:

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

V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 44, cod (A16AB17): DCI CERLIPONASUM ALFA

I. Indicaţii

Terapia de substituţie enzimatică la pacienţii cu ***lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2),*** afecţiune denumită şi **deficit de tripeptidil peptidază-1 (TPP1).**

Persoanele afectate de boala LCN2 nu au enzima numită TPP1 sau au un nivel foarte scăzut al acestei enzime, ceea ce determină o acumulare de substanţe numite materiale de stocare lizozomală. La persoanele cu boala LCN2, aceste materiale se acumulează în anumite părţi ale corpului, în principal în creier.

Acest medicament înlocuieşte enzima lipsă, TPP1, ceea ce micşorează acumularea materialelor de stocare lizozomală. Acest medicament acţionează prin încetinirea evoluţiei bolii.

Fiecare flacon de conţine cerliponază alfa 150 mg în 5 ml de soluţie (30 mg/ml)

II. Criterii de includere în tratament

• Pacienţii care au un diagnostic de lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), confirmat în urma evaluării activităţii enzimei TPP1

• *În Europa sunt clinici unde se tratează şi la scor 0 sau 1, decizia aparţinând medicului

• Există consimţământul scris al părintelui sau tutorelui legal şi acordul acestuia, dacă este cazul.

• Părintele sau aparţinătorul legal au capacitatea de a respecta cerinţele protocolului, în opinia medicului curant.

III. Criterii de excludere:

• Pacientul are o altă boală neurologică moştenită, de ex. alte forme de LCN sau convulsii fără legătură cu LCN2

• Pacientul are o altă boală neurologică care poate fi cauza declinului cognitiv (de exemplu, traume, meningită, hemoragie)

• Necesită suport de ventilaţie, cu excepţia suportului neinvaziv noaptea

• Are contraindicaţii pentru neurochirurgie (de exemplu boli cardiace congenitale, insuficienţă respiratorie severă sau anomalii de coagulare)

• Are contraindicaţii pentru RMN (de exemplu stimulator cardiac, fragment de metal sau cip în ochi, anevrism în creier)

• Pacientul are infecţii severe (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau meningită), administrarea tratamentului poate fi amânată

• Pacientul este predispus la complicaţii după administrarea de medicamente intraventriculare, inclusiv la pacienţii cu hidrocefalie sau şunturi ventriculare

• Are hipersensibilitate la oricare dintre componentele Cerliponasum alfa

• Are o afecţiune medicală sau o circumstanţă care, în opinia medicului curant, ar putea compromite capacitatea subiectului de a respecta protocolul terapeutic.

• Refuzul pacientului sau reprezentantului legal de a primi tratamentul cu Cerliponasum alfa.

Precauţii speciale

Vârsta mai mică de 2 ani. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani şi nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcţie de beneficiile şi riscurile fiecărui pacient, aşa cum sunt evaluate de către medic.

IV. Tratament

Doze şi mod de administrare

Cerliponasum alfa trebuie administrat doar de către un profesionist din domeniul sănătăţii cu cunoştinţe despre administrarea pe cale intracerebroventriculară, şi în cadrul unei unităţi medicale.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.

În cazul pacienţilor cu vârsta sub 2 ani, se recomandă doze mai mici, (a se consulta RCP produs)

Se recomandă ca în decurs de 30 până la 60 de minute înainte de iniţierea perfuziei, pacienţii să primească pre-tratament cu antihistaminice, însoţite sau nu de antipiretice.

Continuarea tratamentului pe termen lung trebuie să se producă în condiţiile unei evaluări clinice periodice, chiar dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile posibile pentru anumiţi pacienţi.

Ajustări ale dozei

Ar putea fi necesar să fie avute în vedere ajustări ale dozei în cazul pacienţilor care nu pot tolera perfuzia.

Doza poate fi redusă cu 50% şi/sau viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută la un ritm mai lent.

Dacă perfuzia este întreruptă din cauza unei reacţii de hipersensibilitate, aceasta trebuie reluată la aproximativ jumătate din ritmul iniţial al perfuziei la care s-a produs reacţia de hipersensibilitate.

Perfuzia trebuie întreruptă şi/sau ritmul perfuziei trebuie încetinit în cazul pacienţilor care, în opinia medicului care administrează tratamentul, prezintă o posibilă creştere a tensiunii intracraniene în timpul perfuziei, sugerată de simptome precum cefalee, greaţă, vărsături sau o stare mentală redusă. Aceste măsuri de precauţie sunt foarte importante în cazul pacienţilor cu vârste sub 3 ani.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea cerliponaza alfa la copiii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani şi nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Dozele propuse pentru copiii sub 2 ani au fost estimate în funcţie de masa creierului.

Tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost iniţiat la copiii cu vârste cuprinse între 2 şi 8 ani în cadrul studiilor clinice. Sunt disponibile date limitate despre pacienţii cu vârste mai mari de 8 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcţie de beneficiile şi riscurile fiecărui pacient, aşa cum sunt evaluate de către medic.

Dozele se stabilesc în funcţie de vârsta pacienţilor la momentul tratamentului şi trebuie ajustate în mod corespunzător (vezi Tabel 1).

Tabel 1: Doza şi volumul de Cerliponasum alfa

Grupe de vârstă	Doza totală administrată o dată la interval de două săptămâni (mg)	Volumul soluţiei de cerliponază alfa (ml)
între momentul naşterii şi < 6 luni	100	3,3
între 6 luni şi < 1 an	150	5
între 1 an şi < 2 ani	200 (primele 4 doze) 300 (dozele următoare)	6,7 (primele 4 doze) 10 (dozele următoare)
peste 2 ani	300	10

Mod de administrare

Utilizare intracerebroventriculară.

Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

O tehnică aseptică trebuie respectată cu stricteţe în timpul pregătirii şi administrării.

Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare trebuie administrate exclusiv pe cale intracerebroventriculară.

Fiecare flacon de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare este conceput ca un produs de unică folosinţă.

Cerliponasum alfa se administrează în lichidul cefalorahidian (LCR) sub formă de perfuzie, prin intermediul unui rezervor şi unui cateter implantat chirurgical (dispozitiv de acces intracerebroventricular).

Dispozitivul de acces intracerebroventricular ar trebui să fie implantat înainte de administrarea primei perfuzii. Dispozitivul de acces intracerebroventricular implantat ar trebui să fie adecvat pentru a asigura accesul la ventriculele cerebrale în scopul administrării terapeutice.

După administrarea perfuziei de Cerliponasum alfa, trebuie utilizată o cantitate calculată de soluţie de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluţiei de Cerliponasum alfa şi pentru menţinerea permeabilităţii dispozitivului de acces intracerebroventricular. Flacoanele de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare trebuie decongelate înainte de administrare. Ritmul de administrare a perfuziei pentru Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare este de 2,5 ml/oră. Timpul total de administrare a perfuziei, incluzând Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare necesară, este de aproximativ 2 până la 4,5 ore, în funcţie de doză şi de volumul administrat.

Administrarea perfuziei intracerebroventriculare cu Cerliponasum alfa

Administraţi Cerliponasum alfa **înainte de** soluţia de spălare.

1. Marcaţi linia de perfuzie cu eticheta "Exclusiv pentru perfuzie intracerebroventriculară".

2. Ataşaţi seringa care conţine Cerliponasum alfa la linia de extensie, dacă se utilizează o linie de extensie; în caz contrar, conectaţi seringa la setul de perfuzie. Setul de perfuzie trebuie să fie echipat cu un filtru de linie de 0,2 μm. Vezi Figura 1.

3. Amorsaţi componentele perfuziei cu Cerliponasum alfa.

4. Inspectaţi scalpul pentru semne de scurgeri sau blocare a dispozitivului de acces intracerebroventricular şi pentru posibile infecţii. Nu administraţi Cerliponasum alfa în cazul în care există semne sau simptome de scurgeri ale dispozitivului de acces intracerebroventricular, probleme cu acesta sau infecţii cauzate de acesta (**vezi Contraindicaţii şi Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

5. Pregătiţi scalpul pentru perfuzia intracerebroventriculară, utilizând o tehnică aseptică conformă cu standardul terapeutic al instituţiei respective.

6. Introduceţi acul portului de perfuzare în dispozitivul de acces intracerebroventricular.

7. Conectaţi o seringă sterilă goală separată (nu mai mare de 3 ml) la acul portului de perfuzare. Extrageţi 0,5 ml până la 1 ml de LCR pentru a verifica permeabilitatea dispozitivului de acces intracerebroventricular. • **Nu retrageţi LCR înapoi în dispozitivul de acces**

intracerebroventricular. Probele de LCR trebuie trimise ca procedură de rutină pentru monitorizarea infecţiilor (vezi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

8. Ataşaţi setul de perfuzie la acul portului de perfuzare (vezi Figura 1). • Securizaţi componentele conform standardului terapeutic al instituţiei.

9. Aşezaţi seringa care conţine Cerliponasum alfa în pompa de seringă şi programaţi pompa să funcţioneze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programaţi alarma pompei să se declanşeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare şi volum. Pentru detalii, consultaţi manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

A nu se administra ca bolus sau manual.

10. Iniţiaţi perfuzia cu Cerliponasum alfa la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

11. Inspectaţi periodic sistemul de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

12. Verificaţi ca seringa cu "Cerliponasum alfa" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detaşaţi şi îndepărtaţi seringa goală de pompă şi deconectaţi-o de tubulatură. Eliminaţi seringa goală în conformitate cu cerinţele locale.

Figura 1: Montarea sistemului de perfuzare

Perfuzie intracerebroventriculară cu soluţia de spălare

Administraţi soluţia de spălare furnizată **după** finalizarea perfuziei cu Cerliponasum alfa.

1. Ataşaţi la componentele perfuziei seringa care conţine volumul calculat de soluţie de spălare.

2. Aşezaţi seringa care conţine soluţia de spălare în pompa de seringă şi programaţi pompa să funcţioneze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programaţi alarma pompei să se declanşeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare şi volum. Pentru detalii, consultaţi manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

A nu se administra ca bolus sau manual.

3. Iniţiaţi perfuzia cu soluţia de spălare la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

4. Inspectaţi periodic componentele sistemului de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

5. Verificaţi ca seringa cu "soluţie de spălare" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detaşaţi şi îndepărtaţi seringa goală de pompă şi deconectaţi-o de linia de perfuzie.

6. Îndepărtaţi acul portului de perfuzare. Aplicaţi o uşoară presiune şi un bandaj la locul administrării perfuziei, conform standardului terapeutic al instituţiei.

7. Eliminaţi componentele sistemului de perfuzie, acele, soluţiile nefolosite şi alte materiale reziduale în conformitate cu cerinţele locale.

Contraindicaţii

Reacţie anafilactică, care poate pune viaţa în pericol, la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii Cerliponasum alfa, dacă încercarea de reluare a administrării nu reuşeşte (vezi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

Pacienţi cu LCN2 cu şunt ventriculo-peritoneal.

Cerliponasum alfa nu trebuie administrat în măsura în care există semne de scurgere acută la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular, dispozitivul este defect sau apare o infecţie asociată dispozitivului (vezi **Doze şi mod de administrare** şi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Complicaţii asociate cu dispozitivul

La pacienţii trataţi cu Cerliponasum alfa au fost observate cazuri de apariţie a unor infecţii asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, inclusiv infecţii subclinice şi meningită. Meningita poate să prezinte următoarele simptome: febră, cefalee, rigiditate la nivelul gâtului, fotosensibilitate, greaţă, vărsături şi modificări ale stării mentale. Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit. În studiile clinice, au fost administrate antibiotice, dispozitivul de acces intracerebroventricular a fost înlocuit, iar tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost continuat.

Înainte de fiecare perfuzie, profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să verifice integritatea pielii la nivelul scalpului pentru a se asigura că dispozitivul de acces intracerebroventricular nu este compromis.

Printre semnele frecvente ale scurgerilor la nivelul dispozitivului şi ale funcţionării incorecte a dispozitivului se numără inflamare, eritem la nivelul scalpului, extravazarea lichidului sau o protuberanţă pe scalp în jurul sau deasupra dispozitivului de acces intracerebroventricular. Totuşi, aceste semne pot să apară şi în contextul infecţiilor asociate cu dispozitivul.

Locul administrării perfuziei trebuie examinat şi permeabilitatea dispozitivului trebuie verificată pentru a se depista dacă există scurgeri la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular şi/sau dacă acest dispozitiv funcţionează incorect, înainte de iniţierea perfuziei cu Cerliponasum alfa (vezi **Doze şi mod de administrare** şi **Contraindicaţii**). Semnele şi simptomele infecţiilor asociate cu dispozitivul pot să nu fie evidente, fapt pentru care probe de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit. Pentru confirmarea integrităţii dispozitivului, ar putea fi necesară consultarea cu un medic neurochirurg. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care dispozitivul nu mai funcţionează corect şi poate fi necesară înlocuirea dispozitivului de acces înainte de administrarea perfuziilor următoare.

După perioade îndelungate de utilizare apare degradarea materialelor rezervorului dispozitivului de acces intracerebroventricular, în conformitate cu rezultatele preliminare ale testelor realizate în laborator şi conform observaţiilor din studiile clinice, la aproximativ 4 ani de utilizare.

Înlocuirea dispozitivelor de acces trebuie avută în vedere înainte de sfârşitul perioadei de 4 ani de administrare regulată a Cerliponasum alfa şi, în orice caz, trebuie să se garanteze întotdeauna că dispozitivul de acces intracerebroventricular se utilizează în conformitate cu prevederile producătorului dispozitivului medical respectiv.

În cazul în care apar complicaţii asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, consultaţi recomandările producătorului pentru mai multe instrucţiuni.

Se impune prudenţă în cazul pacienţilor predispuşi la complicaţii în urma administrării medicamentului intracerebroventricular, inclusiv pacienţii cu hidrocefalie obstructivă.

V. Monitorizarea tratamentului

Monitorizare clinică şi paraclinică

Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de iniţierea perfuziei, periodic pe parcursul administrării perfuziei şi după terminarea perfuziei, în cadrul unei unităţi de asistenţă medicală. După terminarea perfuziei, starea pacientului trebuie evaluată clinic şi ar putea fi necesară

menţinerea sub observaţie pentru perioade mai îndelungate de timp dacă este clinic indicat, în special în cazul pacienţilor cu vârsta sub 3 ani.

Monitorizarea prin electrocardiogramă (ECG) în perioada administrării perfuziei trebuie realizată în cazul pacienţilor cu antecedente de bradicardie, tulburare de conducere sau cu o afecţiune cardiacă structurală, deoarece unii pacienţi cu LCN2 ar putea dezvolta tulburări de conducere sau boli cardiace. La pacienţii cardiaci obişnuiţi, este necesar să se efectueze evaluări periodice prin ECG în 12 derivaţii o dată la 6 luni.

Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit (vezi **Doze şi mod de administrare**).

Tabel 2: Scala de evaluare clinică a LCN2

Domeniul	**Scorul**	**Evaluarea**
Funcţia motorie	3	În mare parte mers obişnuit. Fără ataxie proeminentă, fără căderi patologice.
	2	Mers independent, definit prin capacitatea de a merge fără sprijin timp de 10 paşi. Va manifesta instabilitate evidentă şi poate avea căderi intermitente.
	1	Necesită ajutor din exterior pentru a merge, sau poate doar să se târască.
	0	Nu mai poate să meargă sau să se târască.
Funcţia de limbaj	3	În aparenţă limbaj normal. Inteligibil şi în mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă încă niciun declin.
	2	Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele cuvinte inteligibile, poate forma propoziţii scurte pentru a transmite înţelesuri, solicitări sau nevoi. Acest scor semnifică un declin faţă de un nivel anterior de abilitate(de la nivelul maxim individual atins de copil).
	1	Dificil de înţeles. Puţine cuvinte inteligibile.
	0	Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile

Copii şi adolescenţi

În momentul iniţierii tratamentului, nu au existat în studiile clinice pacienţi cu o evoluţie avansată a bolii şi nu sunt disponibile date clinice în cazul copiilor cu vârste < 2 ani. Pacienţii cu o afecţiune LCN2 avansată şi nou născuţii ar putea prezenta o integritate diminuată a barierei hematoencefalice. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri potenţial crescute la medicament asupra sistemului periferic.

Reacţie anafilactică

Nu au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică în urma utilizării Cerliponasum alfa în studiile clinice; cu toate acestea, riscul de reacţie anafilactică nu poate fi exclus. Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să aibă în vedere următoarele simptome posibile ale unei reacţii anafilactice: urticarie generalizată, prurit sau congestionare, inflamarea buzelor, a limbii şi/sau a uvulei, dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie, hipotonie, sincopă sau incontinenţă. Ca măsură de precauţie, în timpul administrării trebuie să existe un suport medical corespunzător în apropiere, pregătit pentru utilizare. Dacă se produce o reacţie anafilactică, este necesar să se acţioneze cu prudenţă în momentul reluării administrării.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine 44 mg de sodiu per flacon de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienţilor cu un aport de sodiu controlat în regimul alimentar.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Cerliponaza alfa este o proteină umană recombinantă, iar expunerea sistemică este limitată datorită administrării pe cale

intracerebroventriculară, prin urmare este puţin probabil să se producă interacţiuni între cerliponaza alfa şi medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Nu există date disponibile referitoare la utilizarea Cerliponasum alfa la femeile gravide. În timpul tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu cerliponază alfa, nici la animale nici la om.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectul Cerliponasum alfa asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

VI. Întreruperea tratamentului

• În cazul în care apar reacţii alergice care pot pune viaţa în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, iar reacţiile continuă să apară atunci când se administrează din nou cerliponază alfa.

• Dacă pacientul are un dispozitiv implantat pentru drenarea lichidului acumulat în exces în zona creierului.

• Dacă pacientul prezintă la momentul administrării semne ale unei infecţii asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Se poate decide continuarea tratamentului după rezolvarea infecţiei sau problemelor asociate cu dispozitivul.

Reacţii adverse posibile

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

- febră
- vărsături
- stare de iritabilitate
- convulsii (crize)
- reacţii în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, precum urticarie, mâncărimi sau congestionare, umflarea buzelor, a limbii şi/sau a gâtului, scurtarea respiraţiei, răguşeală, învineţirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leşin sau incontinenţă

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

- infecţii bacteriene asociate cu dispozitivul
- încetinirea bătăilor inimii
- dispozitivul nu funcţionează în mod corect din cauza unui blocaj detectat în timpul pregătirii pentru infuzie

Frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată după datele disponibile)

- dispozitivul este dislocat şi nu funcţionează în mod corect în timpul pregătirii pentru infuzie
- inflamare a creierului din cauza unei infecţii asociate cu dispozitivul

Acest medicament poate cauza şi alte reacţii adverse:

Reacţii adverse foarte frecvente:

- durere de cap
- nivel crescut sau scăzut al proteinelor în lichidul din jurul creierului
- rezultate anormale ale activităţii electrice a inimii (ECG)
- celule mărite în lichidul spinal, detectate prin monitorizarea de laborator
- infecţii ale nasului sau gâtului (răceală)
- probleme cu acul (acul de perfuzie cade din dispozitivul implantat)

Reacţii adverse frecvente:

- durere
- erupţie trecătoare pe piele
- urticarie
- "căderea în faţă" a capului (astfel că bărbia aproape că atinge pieptul)
- durere de stomac
- scurgeri ale dispozitivului
- vezicule apărute în gură sau pe limbă

- umflarea sau înroşirea pleoapelor şi a albului ochilor
- stare de nervozitate
- tulburare la stomac sau în intestine

Raportarea reacţiilor adverse

Este necesară raportarea oricărei reacţii adverse, inclusive reacţii adverse nemenţionate în acest protocol.

Reacţiile adverse se raportează direct prin intermediul sistemului naţional de raportare.

VII. Prescriptori

Medici specialişti în neurologie pediatrică din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 45, cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE

I. Indicaţii terapeutice

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază (CPS1), ornithin-transcarbamilază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liaza (ASL), arginaza 1 (ARG1), N-acetilglutamat-sintaza (NAGS) asociată cu deficitul în N-acetil-glutamat (NAG), activator esenţial al CPS1 şi al transportorului mitocondrial de ornitină/citrulina (ORNT1).

Doze şi mod de administrare

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

• 450 - 600 mg/kg/zi la copii cu greutate sub 20 kg.

• 9,9 - 13,0 g/m^2/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenţi şi adulţi.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării.

II. Criterii de tratament

Diagnosticul unei tulburări a ciclului ureic are drept criteriu esenţial hiperamoniemia.

Diagnosticul acestor deficienţe este suspectat clinic la nou născut, după introducerea alimentaţiei proteice şi se manifestă prin refuzul alimentaţiei, vărsături, tahipnee, letargie, convulsii, comă. La sugar şi copilul mic, manifestările clinice obişnuite sunt: vărsăturile, confuzia mentală, ataxia, agitaţia, iritabilitatea, alternând cu perioade de lentoare, letargie, somnolenţă, comă. Diagnosticul clinic este susţinut de testarea aminoacizilor plasmatici şi urinari. Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică moleculară (punerea în evidenta a mutaţiei specifice fiecărei deficiente).

Tratamentul este indicat în toate formele cu *debut neonatal* (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viaţă) şi, de asemenea, la pacienţii cu *debut tardiv* al bolii (deficit enzimatic parţial, manifestat după prima lună de viaţă).

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat în echipă multidisciplinară (neonatolog, genetician, pediatru, neurolog, biochimist, farmacist, nutriţionist).

Utilizarea Natrii Phenylbutyrate sub formă de comprimate este indicată la adulţii şi la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate şi pentru pacienţii cu disfagie.

III. Monitorizare terapeutică: concentraţiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esenţiali (în special aminoacizi cu lanţ ramificat), carnitină şi proteine serice trebuie menţinute în limite normale.

Glutamina plasmatică trebuie menţinută la niveluri mai mici de 1000 μmol/l.

Abordarea terapeutică nutriţională: tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conţinut redus de proteine şi în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esenţiali şi de carnitină.

La pacienţii diagnosticaţi cu deficit *neonatal* de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m^2/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m^2/zi este necesară la pacienţii diagnosticaţi cu deficit de ASS sau ASL.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantităţi egale şi administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate trebuie administrate cu cantităţi mari de apă.

În timpul tratamentului se vor urmări atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale şi fosfatului.
- creşteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului şi sodiului.
- creştere ponderală.

IV. Contraindicaţii

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienţii cu disfagie datorită riscului potenţial de ulceraţie esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conţine 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenţi cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecinţă Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sau insuficienţă renală gravă, şi în stările clinice în care apar retenţie de sodiu şi edeme.

Deoarece metabolismul şi excreţia fenilbutiratului de sodiu se desfăşoară la nivelul ficatului şi rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreţia renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienţi, chiar şi în timpul terapiei.

Natrii Phenylbutyrate nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgenţă medicală.

VI. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreţia renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol şi valproat.

Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentraţiile amoniacului plasmatic.

Se recomandă controlul mai frecvent al concentraţiilor plasmatice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

VII. Reacţii adverse

Tulburări hematologice şi limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puţin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetenţă

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee
Tulburări cardiace
Frecvente: edem
Mai puţin frecvente: aritmie
Tulburări gastro-intestinale
Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greaţă, constipaţie, disgeuzie
Mai puţin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Frecvente: erupţii cutanate, mirosul anormal al pielii
Tulburări renale şi ale căilor urinare
Frecvente: acidoza tubulară renală
Tulburări ale aparatului genital şi sânului
Foarte frecvente: amenoree, menstruaţie neregulată

VIII. Durata tratamentului

Tratamentul cronic cu fenilbutirat de sodiu trebuie administrat toată viaţa (sau până la realizarea transplantului de ficat).

Întreruperea tratamentului se face numai în situaţia în care apar reacţii adverse severe.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea endocrinologie şi pediatrie.

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

I. Definiţie

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizata 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific al bolii Gaucher include terapia de substituţie enzimatica (TSE) şi terapia de reducere a substratului (TRS) şi este necesar toata viata. În ţara noastră, sunt disponibile în prezent doua medicamente încadrate în prima categorie TSE (Imiglucerasum şi Velaglucerase) care se administrează intravenos şi alte doua din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat şi Miglustatum), care se administrează per oral.

Tratamentul de substituţie enzimatică constituie opţiunea standard pentru pacienţii care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netrataţi anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienţi cu vârsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1, forma uşoară sau medie care nu pot fi suspusi (Erată G&G: supuşi) terapiei de substituţie enzimatica (au contraindicaţii la TSE). În această situaţie Miglustatum trebuie evaluat comparativ (din punct de vedere al raportului beneficii vs. riscul efectelor adverse) cu Eliglustat (celălalt medicament din categoria TRS,

disponibil în România), decizând în consecinţă. Înainte de iniţierea tratamentului pacienţii trebuie reevaluaţi conform tabelului nr. 1.

Tabelul 1

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

Evaluare la stabilirea diagnosticului

[1]**)** markeri sensibili ai activităţii bolii

***)** unul dintre cele trei teste

****)** organomegalia se va exprima atât în cm^3 cât şi în multiplu faţă de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

*****)** IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustatum numai pacienţii adulţi cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, uşoară sau moderată şi nu pot fi supuşi terapiei de substituţie enzimatică (au contraindicaţii):

1. Creştere viscerală:

a) Splenomegalie: ≤ 5 MN*) (forma uşoară); > 5 → ≤ 15 MN*) (forma medie)

b) Hepatomegalie: ≤ 1,25 MN*) (forma uşoară); >1,25 → ≤ cu 2,5 MN*) (forma medie)

*) Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicaţia menţionată sub tabele.

2. Citopenie:

a) Hb scăzută (anemie datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze) - < 12 g/dl → ≥ 10 g/dl (forme uşoare); < 10 g/dl → ≥ 9 g/dl (forme medii)

b) Trombocite < 150000/mmc → ≥ 120000/mmc (forme uşoare); < 120000/mmc → ≥ 60000/mmc (forme medii)

3. Boală osoasă uşoară/moderată definită prin: dureri osoase (dacă se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulara.

III. Criterii de excludere a pacienţilor

1. Hipersensibilitatea la substaţa (Erată G&G: substanţa) activă sau la oricare dintre excipienţi
2. Insuficienţă renală severă (clearance-ul la creatininei < 30 ml/min şi 1,73 m^2)
3. Insuficienţă hepatică
4. Sarcină şi alăptare

IV. Schema terapeutică

Tratamentul de substituţie enzimatică constituie opţiunea standard pentru care pacienţii care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netrataţi anterior. Pacienţii care au contraindicaţii la terapia de substituţie enzimatică sau la care terapia de substituţie enzimatică nu a demonstrat îmbunătăţirea statusul clinic pot fi trataţi cu Miglustatum în doze de 100 mg de trei ori pe zi.

La unii pacienţi poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei şi la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50 - 70 ml/minut şi 1,73 m^2, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienţii cu un clearance al creatininei ajustat la 30 - 50 ml/minut şi 1,73 m^2 administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea pacienţilor

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

1. Anemia:

• hemoglobina trebuie să crească:
  - ≥ 11 g/dl (la femei);
  - ≥ 12 g/dl (la bărbaţi)

2. Trombocitopenia:

• fără sindrom hemoragipar spontan;
• trombocitele trebuie să crească:
  - de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
  - la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)

3. Hepatomegalia

• obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N_1)

4. Splenomegalia

• obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N_2)

5. Dureri osoase

• absente

6. Crize osoase

• absente

7. Ameliorare netă a calităţii vieţii

Notă:

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

2) multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

Tabelul II
Evaluare în cursul monitorizării

Parametru	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 - 24 luni
Hemoleucograma		
Hb	X	X
Nr. Trombocite	X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1]) ACE Fosfataza acida tartrat rezistentă		X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*)		
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X
Evaluarea bolii osoase		
1. IRM **)(secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral)		X
2. Rgr.: - femur (AP- bilateral) - coloană vertebrală (LL)		X X X
3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural)		X
Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV		X
Teste bio-umorale***)	X	
Calitatea vieţii		
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)		X

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

*****) organomegalia se va exprima atât în cm^3 cât şi în multiplu faţă de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

******) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

*******) A se vedea în tabelul nr. I

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

1. Eventualele efecte adverse ale terapiei care împiedică pacientul să continuie (Erată G&G: continue) tratamentul:

- diaree (raportata la 80% dintre pacienţi), flatulenţă şi dureri abdominale.
- tremor (raportat la 37% dintre pacienţi)
- scădere în greutate (raportata la 8% dintre pacienţi).

2. Evoluţie nefavorabilă a bolii sub tratament

3. Lipsa de complianţă la tratament.

În situaţia întreruperii tratamentului cu Miglustatum se va avea în vedere tratamentul cu Eligustat.

VII. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea pacienţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenta - Clinica Medicala II - din Cluj.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47, cod (A16AX07): DCI PLERIXAFOR

Indicaţie

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creşterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienţii cu limfom şi mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

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

Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg şi zi. Trebuie administrată prin injecţie subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de iniţierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creşterea expunerii odată cu creşterea greutăţii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depăşească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2 - 4 (şi până la 7) zile consecutive.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

• Efecte hematologice

- **Hiperleucocitoză**

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF creşte numărul de leucocite circulante, precum şi populaţiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienţii cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste 50 x 10^9/l trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- **Trombocitopenie**

Trombocitopenia este o complicaţie cunoscută a aferezei şi a fost observată la pacienţii trataţi cu plerixafor.

Numărul de plachete trebuie monitorizat la toţi pacienţii trataţi şi supuşi aferezei.

• Reacţii alergice

Plerixafor a fost mai puţin frecvent asociat cu potenţiale reacţii sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacţie periorbitară, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan.

Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

• Reacţii vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacţii vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică şi/sau sincopă.

Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

• Splenomegalie

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariţiei foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi şi/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrităţii splinei.

• Sodiu

Mozobil conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conţine sodiu".

Criterii de excludere din tratament

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Prescriptori: medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 48, cod (A16AX07S): DCI SAPROPTERINUM

Criterii de includere:

- Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienţi adulţi, adolescent şi copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.

TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum şi a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentraţiei plasmatice de fenilalanină şi echilibrul nutriţional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecţiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

FCU

Doza de iniţiere a tratamentului cu sapropterina la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 şi 20 mg/kg/zi, pentru a obţine şi menţine concentraţiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

Deficitul de BH4

Doza de iniţiere a tratamentului la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg şi zi.

Ajustarea dozei

Doza zilnică calculată pe baza greutăţii corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100.

De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Concentraţiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de iniţiere recomandată şi săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere ≥ 30% a concentraţiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentraţiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienţii care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie consideraţi ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentraţiilor plasmatice de fenilalanină şi tirozină, a aportului nutriţional şi a dezvoltării psihomotorii).

Criterii de excludere

- non-responsivi
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Prescriptori: medici din specialitatea diabet, nutriţie şi boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 49, cod (A16AX10): DCI ELIGLUSTAT

Indicaţii: tratamentul de lungă durată la pacienţii adulţi (≥ 18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Diagnosticul specific de boală Gaucher se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglustat pacienţii adulţi (> 18 ani) cu diagnostic documentat **(specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienţii care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:

a) Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b) Trombocite < 60.000/mmc sau

c) Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienţii care au primit anterior tratament specific de substituţie enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă

2. Citopenie:

a) Hb: normal sau scăzută < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)

c) Neutropenie (< 500/mmc): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecţie (absentă sau prezentă)

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

Iniţierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de iniţierea tratamentului cu eliglustat, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Doze

• La metabolizatorii intermediari (MI) şi la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată de două ori pe zi.

• La metabolizatorii lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

Contraindicaţii:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Pacienţi care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A şi pacienţi care sunt metabolizatori lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situaţii determină concentraţii plasmatice semnificativ crescute de eliglustat.

Atenţionări speciale:

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) şi metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

3. Pacienţi cu insuficienţă renală. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

4. Pacienţi vârstnici ($\geq$ 65 ani). În studiile clinice au fost înrolaţi un număr limitat de pacienţi cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu s-au observat diferenţe semnificative între profilurile de eficacitate şi siguranţă ale pacienţilor vârstnici şi ale pacienţilor tineri.

5. Pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglustat la pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează că eliglustatul poate provoca prelungirea uşoară a intervalelor pe ECG la concentraţii plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglustat trebuie evitată la pacienţii cu afecţiuni cardiace (insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit şi în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) şi clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina şi alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglustat în cursul sarcinii şi al alăptării.

C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENŢII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT

Anumiţi pacienţi netrataţi anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puţin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La aceşti pacienţi, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienţii cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituţie enzimatică la eliglustat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcţie de toţi parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii.

Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituţie enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

Reacţii adverse

Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare şi tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacţie adversă la eliglustat este diareea. Reacţia adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, necesitatea utilizării unor medicaţii concomitente contraindicate

Prescriptori: Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

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

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbaţii şi femeile.

Mutaţiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele şi ţesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea şi mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutaţii ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat

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

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

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

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutaţiilor. O menţiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor în vederea precizării stării de purtător.

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

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

3. Indicaţiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):

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

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

Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulţilor şi adolescenţilor în vârstă de cel puţin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) şi care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").

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

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

• Dacă o dublă mutaţie este prezentă în acelaşi cromozom (la bărbaţi şi femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutaţie este înscrisă ca menţiune separată;

• Dacă o dublă mutaţie este prezentă în doi cromozomi diferiţi (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutaţiile individuale este sensibilă.

4. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

• ameliorarea simptomatologiei şi

• prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.

• Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcţia renală:

În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituţie enzimatică), funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE şi în faza de extensie deschisă: **Funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.**

• Rezultatele privind funcţia cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):

După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.

• Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE şi în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentraţiilor plasmatice de lyso-Gb3 şi ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstiţiale renale la pacienţii cu mutaţii sensibile.

• Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentraţiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale şi, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**

• Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace şi cerebrovasculare sau deces, a evidenţiat o frecvenţă a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.

• Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul iniţial la luna 6, în ceea ce priveşte diareea, precum şi cu ameliorări în ceea ce priveşte refluxul la pacienţii care prezentau simptome la momentul iniţial.

• Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienţii trecuţi de la tratament anterior cu TSE. La pacienţii netrataţi anterior cu

TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătăţiri semnificative în domeniile vitalităţii şi sănătăţii generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

II. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienţii cu boală Fabry

Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de cel puţin 16 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeaşi oră.

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

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

Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

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

III. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)

• Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale, a parametrilor ecocardiografici şi a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienţii care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuţi la acest tratament.

• În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.

• Migalastat este contraindicat la pacienţii cu mutaţii non-sensibile.

• Reacţii adverse severe la medicament

D. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU MIGALASTAT

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) Pedigree-ul clinic	Initial Initial Initial iniţial, la fiecare 6 luni*) iniţial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)

	Infarct miocardic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Toleranţa la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	iniţial, annual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	iniţial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieţii	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

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

IV. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boală fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.

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

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

VI. Prescriptori

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, neurologie şi pediatrie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
Pacient
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
Medic curant
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....
1. Solicitare:
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de Migalastatul recomandată .....
2. Date clinice
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)
Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)
3. Evaluarea renală
Data .....
Creatinina serică .....
Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....
Dializă Da Nu
Transplant renal Da Nu
4. Evaluarea cardiovasculară
Data .....
Tensiunea arterială .....
Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii	Da	Nu
Angor	Da	Nu
Infarct miocardic	Da	Nu
Insuficienţă cardiacă congestive	Da	Nu
Electrocardiogramă	Da	Nu
Ecocardiografie	Da	Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative	Da	Nu

5. Evaluarea neurologică

Data .....

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....

Toleranţa la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu

6. Evaluare ORL

Data .....

Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data .....

Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu

8. Evaluare dermatologică

Data .....

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

9. Evaluare respiratorie

Data .....

Tuse	Da	Nu
Sindrom de obstrucţie bronşică	Da	Nu
Spirometrie	Da	Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data .....

Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. Biomicroscopic	Da	Nu

11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări) .....

13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .....

.....
.....

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv

.....
.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Migalastatul

Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeaşi oră, conform Indicaţiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) şi anexa 1.

Perioada de tratament recomandată: în funcţie de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viaţa.

Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.

16. Alte observaţii referitoare la tratament

.....
.....

Semnătura şi parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul ....., CNP ....., domiciliat în ....., telefon ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient,
Semnătura,

Nume prenume medic curant,
Semnătura,

Data .....

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 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).

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:

- **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 600 mg urmată de doza de 150 mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienţii cu risc hemoragic scăzut,

• 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 ASS 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

- **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 150 mg/zi în primele 7 zile (doar la pacienţii cu risc hemoragic scăzut) şi continuată cu 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 150 mg/zi în primele 7 zile (numai la pacienţii cu risc hemoragic scăzut) şi continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă pe termen îndelungat cu aspirină 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

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.

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.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 52, cod (B009N): DCI EPOETINUM BETA</u>

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 53, cod (B010N): DCI EPOETINUM ALFA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 54, cod (B011N): DCI DARBEPOETINUM ALFA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL şi 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea doze i se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 55, cod (B014I): DCI SULODEXIDUM

Sulodexidul prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos. De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) şi în prevenţia recurenţei TVP,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenţa unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât şi în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienţei cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide

nu depinde de vârsta, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.

II. Doze şi mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 - 500 ULS (1 - 2 capsule moi Sulodexide) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.

Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Sulodexide şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.

Doza şi frecvenţa administrării ot (Erată G&G: pot) fi modificate la indicaţiile medicului.

Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Acţiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

Diateză şi boli hemoragice.

V. Reacţii adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastrointestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnostichează şi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

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.

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

• indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

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.

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**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 57, cod (B016I): DCI DIOSMINUM

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE

- insuficienţă venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidală

II. TRATAMENT

A) Insuficienţă Venoasă Cronică în funcţie de stadiul bolii, după următorul protocol:

1. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienţi fără semne palpabile sau vizibile de Insuficienţă Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzaţie de picior greu, senzaţie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritaţi cutanate şi oricare alte simptome atribuabile Insuficienţă Venoasă Cronică.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică în funcţie de fiecare caz în parte.

2. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienţi cu telangiectazii (venule intradermice confluate şi dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 şi 3 mm, tortuoase).

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

Descrierea pacienţilor conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienţi cu vene varicoase - dilataţii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele non-safeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*).

---

*) Tehnica va fi selectată în funcţie de fiecare caz în parte şi în funcţie de dotarea şi experienţa centrului medical.

4. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită: sunt pacienţi cu edeme - definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidenţiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior și ulterior la nivelul întregului membru inferior.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

5. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:

C4a - pacienţi care prezintă:

- pigmentaţia - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă şi ulterior coapsă.
- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apărea oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinţa Insuficienţei Venoase Cronice, dar poate să fie şi secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienţi care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii şi ţesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferenţial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienţei Venoase Cronice foarte avansate.
- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluţie circumferenţială, înconjurate de capilare dilatate şi uneori de hiperpigmentare.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

6. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită**:**

- **C5 - ulcer venos vindecat**
- **C6 - ulcer venos activ** - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanţă care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- tratament topic local*);
- tratament antibiotic sistemic**).

---

*) Tratamentul topic local va fi ales în concordanţă cu fiecare caz în parte.

**) Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezenţa unor dovezi bacteriologice de infecţie tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

B) Boala Hemoroidală

1. Atacul hemoroidal acut:

Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită şi sângerare, uneori însoţite de prurit anal.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi
- antialgice eventual tratament topic local

- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

Descrierea pacientului: Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariţia sau evoluţia Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienţilor cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări şi dureri postoperatorii prelungite.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

III. PRESCRIPTORI

Prescrierea este efectuată de către medici specialişti cardiologi, internişti, dermatologi, chirurgi şi medicii de familie.

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

I. Indicaţii

DCI Ticagrelorum este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi cu:

- sindrom coronarian acut, trataţi prin proceduri intervenţionale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau
- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

II. Criterii de includere

a) Vârstă peste 18 ani;

b) Pacienţi cu sindrom coronarian acut [angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)], trataţi prin proceduri intervenţionale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian);

c) Pacienţi cu istoric de IM, trataţi prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puţin un an şi risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

III. Contraindicaţii şi precauţii de administrare

a. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

b. Sângerare patologică activă;

c. Antecedente de hemoragii intracraniene;

d. Insuficienţă hepatică severă;

e. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir şi atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea marcată a expunerii la ticagrelor.

IV. Durata tratamentului

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

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

V. Tratament

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

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

Pacienţii care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic şi acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepţia cazurilor în care există contraindicaţii specifice ale AAS.

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

VI. Monitorizare

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

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

VII. Prescriptori

Iniţierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară şi chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialităţile mai sus menţionate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 59, cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM

1. Indicaţii:

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. Criterii de includere:

Toţi pacienţii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere

3. 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.

4. Tratament:

Doze:

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.

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).

5. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie şi implicit scăderea hemoglobinei

6. Prescriptori

Medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie

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);

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 presciere (Erată G&G: prescriere) prin codul 490 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

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 hepatica severă sau la cei cu afecţiune hepatica 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 data 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/procedura;
- 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 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.

Indicaţia 3 - DCI Rivaroxabaum 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 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 61, cod (B01AF02): DCI APIXABANUM

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);
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 presciere (Erată G&G: prescriere) prin codul 490 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);
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 Apixabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sietmice (Erată G&G: 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 Apixabanum pentru tratamentul pacienţilor cu tromboză venoasă profundă, al emboliei pulmonare, prevenirea trombozei venoase profunde recurente şi a emboliei pulmonare recurente.

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 Apixabanum 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 apixabanum la pacienţii cu insuficienţă hepatica severă sau la cei cu afecţiune hepatica asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de apixabanum la pacienţii cu clearance al creatininei <15 ml/min sau la pacienţii dializaţi;
- Este necesară reducerea dozelor la jumătate la pacienţii cu clearance al creatininei între 15-29 ml/min;
- Nu se recomandă administrarea de apixabanum 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 apixabanum la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea apixabanum la pacienţii purtători de proteze valvulare;
- Nu se recomandă administrarea de apixabanum la pacienţii cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;
- Administrarea de apixabanum 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/procedura;
- Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu apixabanum la pacienţii supuşi ablaţiei prin cateter pentru fibrilaţie atrială.

IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant

- De la anticoagulante parenterale la apixabanum: 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 apixabanum: iniţierea tratamentului cu apixabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este < 2;
- De la apixabanum la antivitamine K - administrarea apixabanum trebuie continuată cel puţin 2 zile după iniţierea tratamentului cu antivitamine K, după care se determină INR iar administrarea concomitentă de apixabanum şi antivitamine K se continuă până la atingerea unui INR de ≥ 2.

V. Administrare

Indicaţia 1 - DCI Apixabanum 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 apixabanum este de **5** mg administrată oral de două ori pe zi
- Doza de apixabanum trebuie redusă la 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cel puţin 2 din următarele (Erată G&G: următoarele) caracteristici:

(1) vârsta ≥ 80 de ani;
(2) greutate corporală sub 60 kg;
(3) creatinina serică ≥ 1.5 mg/dl,

- Doza de apixabanum trebuie redusă la 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi la pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi insuficienţă renală severă (clearance al creatininei 15 - 29 ml/min).

Indicaţia 2 - DCI Apixabanum pentru tratamentul pacienţilor cu tromboză venoasă profundă, al emboliei pulmonare, prevenirea trombozei venoase profunde recurente şi a emboliei pulmonare recurente;

- Pentru tratamentul trombozei venoase profunde sau a emboliei pulmonare, doza recomandată de apixabanum este de **10** mg administrată oral de două ori pe zi (2 comprimate de 5 mg x 2/zi) în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni.
- În caz de TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza de apixabanum trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg de două ori pe zi.

Indicaţia 3 - DCI Apixabanum 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 apixabanum este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi, iniţiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 32 de zile.
- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a genunchiului, doza recomandată de apixabanum este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi, iniţiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 10 până la 14 de zile.

VI. Monitorizarea tratamentului

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

Tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii. În situaţii excepţionale, în care cunoaşterea expunerii la apixaban 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.

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM

I. Indicaţie:

Tratamentul adulţilor, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză şi tratament imunosupresor.

II. Criterii de includere:

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o boală autoimună hematologică rară sau microangiopatie trombotică caracterizată prin: trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică şi disfuncţie multiplă de organ.

Afectând de obicei adulţii (în 91% din cazuri), cu vârste cuprinse între 30 şi 50 de ani, în special sexul feminin (de 2,5 - 3,5 ori mai frecvent decât în cazul sexului masculin) şi are o incidenţă de 2 - 4 cazuri/1 milion de locuitori.

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o afecţiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinica:

- Trombocitopenie, epistaxis, vânătăi, petesii, gingivoragii, hemoptizii, sângerări gastrointestinale;
- Anemie hemolitică microangiopatică;
- Afectare neurologică: pareza, afazie, disartrie, tulburări vizuale însoţite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, coma;
- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creşterea ureei şi creatininei;
- Febră variabilă (> 37,5 grade C), paloare, astenie, artralgii, mialgii.
- pTTD este cauzată de o deficienţă severă a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezentei autoanticorpilor inhibitori. Scăderea activităţii ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leagă de trombocite şi induce agregare plachetară.

Apariţia pTTD poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),
- sarcina (în trimestrul III) şi utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecţii (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operaţii pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de pTTD poate fi confirmat în cazul în care activitatea ADAMTS 13 < 10% şi sunt prezenţi anticorpii anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitative sau semi-cantitativă).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ şi pTTD este considerată o urgenţă medicală, nu este recomandat să se aştepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomandă începerea tratamentului pe baza semnelor şi simptomelor clinice.

III. Tratament:

Doze:

Prima doză

Injecţie intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

Doze ulterioare

Administrare subcutanată zilnică de caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei şedinţe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecţie subcutanată

cu Caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.

Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor şi continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, 3 normalizarea constantă a nivelului activităţii ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).

Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.

Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză de cablacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore.

Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.

IV. Monitorizarea tratamentului:

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatica.

Vârstnici

Deşi experienţa privind utilizarea caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauţii speciale la pacienţii vârstnici.

Mod de administrare

Prima doză de caplacizumab trebuie administrată sub forma unei injecţii intravenoase. Dozele ulterioare trebuie administrate prin injecţie subcutanată în zona abdominală.

Trebuie evitate injecţiile în zona peri-ombilicală, iar injecţiile consecutive nu trebuie administrate în acelaşi cadran abdominal.

Pacienţii sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecţiei subcutanate.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Hemoragie activă semnificativă clinic

Tratamentul cu caplcizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificative clinic.

Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu caplacizumab trebuie reiniţiat numai la recomandarea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu microangiopatie trombotică.

Risc crescut de hemoragie

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, iniţierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulante orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

Deşi în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenţi antiplachetari şi/sau a heparinei cu

Greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

La pacienţii cu coagulopatii

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea caplacizumab la pacienţii cu Coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoţită de monitorizarea clinică atentă.

La pacienţii care vor fi supuşi intervenţiilor chirurgicale

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenţii chirurgicale elective sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenţia

planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu caplacizumab în ceea ce priveşte procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenţiei chirurgicale în regim de urgenţă, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

Insuficienţă hepatică severă

La pacienţii cu insuficienţă hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu caplacizumab şi nu sunt disponibile date privind utilizarea caplacizumab la aceste grupe de pacienţi.

Utilizarea caplacizumab la această grupă de pacienţi necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80).

VIII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea hematologie din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 63, cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM

A. Adulţi

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienţilor adulţi cu purpura trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- insuficienţă hepatică;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. Tratament

- Doze:

• romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată;

• doza iniţială de romiplostim este de 1 μg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului;

• calcularea dozei:

Doza iniţială sau dozele ulterioare:	Greutatea*) în kg x Doza exprimată în μg/kg = Doza individuală a pacientului exprimată în μg
Volumul care trebuie administrat:	Doza în μg x 1 ml/500 μg = cantitatea în ml ce trebuie injectată
Exemplu:	Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu 1 μg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 μg/kg = 75 μg Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 μg x 1 ml/500 μg = 0,15 ml
*) La iniţierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite şi se fac cu creşteri de câte 1 μg/kg (vezi tabelul de mai jos).	

• ajustarea dozelor:

- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 μg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50 x 10^9/l;

- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50 x 10^9/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună;
- doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită;
- se ajustează doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor (x 10^9/l)	Acţiune
< 50	Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10^9/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg.

- Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10^9/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10^9/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 10^9/l), conform raţionamentului clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
- eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
- semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- necomplianţa pacientului.

V. Prescriptori:

- medicii din specialitatea hematologie (din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

B. Copii cu vârsta de un an şi peste

I. Criterii de includere

Romiplostim este indicat pentru pacienţii cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) cu vârsta de un an şi peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- insuficienţă hepatică;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. Doze

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată.

Doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului.

<table>
<tr><td>Doza individuală a pacientului (µg)</td><td>Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în µg/kg
La iniţierea tratamentului, pentru calcularea dozei iniţiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.
• La copii şi adolescenţi, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcţie de numărul de trombocite şi modificările greutăţii corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutăţii corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni.</td></tr>
<tr><td>Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 µg</td><td>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:
<table>
<tr><th>Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare</th><th>Conţinutul total de romiplostim al flaconului</th><th></th><th>Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile</th><th></th><th>Cantitatea administrată şi volumul</th><th>Concentraţia finală</th></tr>
<tr><td>125 µg</td><td>230 µg</td><td>+</td><td>0,44 ml</td><td>=</td><td>125 µg în 0,25 ml</td><td>500 µg/ml</td></tr>
<tr><td>250 µg</td><td>375 µg</td><td>+</td><td>0,72 ml</td><td>=</td><td>250 µg în 0,5 ml</td><td>500 µg/ml</td></tr>
<tr><td>500 µg</td><td>625 µg</td><td>+</td><td>1,2 ml</td><td>=</td><td>500 µg în 1 ml</td><td>500 µg/ml</td></tr>
</table>
Concentraţia rezultată este 500 µg/ml.
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/500 µg/ml
(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)</td></tr>
<tr><td>Dacă doza individuală a pacientului este < 23 µg</td><td>Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea.
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:
<table>
<tr><th>Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare</th><th>Adăugaţi acest volum de soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanţi pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit</th><th>Concentraţia după diluare</th></tr>
<tr><td>125 µg</td><td>1,38 ml</td><td>125 µg/ml</td></tr>
<tr><td>250 µg</td><td>2,25 ml</td><td>125 µg/ml</td></tr>
<tr><td>500 µg</td><td>3,75 ml</td><td>125 µg/ml</td></tr>
</table>
Concentraţia rezultată este 125 µg/ml.
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/125 µg/ml
(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)</td></tr>
<tr><td>Exemplu</td><td>În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de iniţiere este 1 µg/kg de romiplostim.
Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg
Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte.
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise. Concentraţia rezultată este 125 µg/ml.
Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml</td></tr>
</table>

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50.000/µl. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50.000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.

Ajustaţi doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor (x 10^9/l)	Acţiune
< 50	Se creşte doza săptămânală cu 1 μg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 μg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10^9/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 μg/kg.

Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10^9/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10^9/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 10^9/l), conform raţionamentului clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 μg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
2. eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
3. semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;
4. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
5. necomplianţa pacientului.

V. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie iniţiat şi monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică (din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 64, cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG</u>

A. Adulţi

I. Indicaţia terapeutică

Eltrombopag este indicat pentru tratamentul adulţilor cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

IV. Tratament

Doze:

• dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului;

• scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite;

• se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite ≥ 50.000/μl. Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar;

• doza uzuală iniţială la persoane cu PTI este de un comprimat de 50 mg eltrombopag pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienţi chinezi, japonezi, taiwanezi, thailandezi sau coreeni) poate fi necesară începerea tratamentului cu o doză mai mică, de 25 mg.

Administrare:

- se înghite comprimatul întreg, cu apă;
- cu 4 ore înainte de a lua eltrombopag şi timp de 2 ore după ce se administrează eltrombopag nu se consumă nimic din următoarele:

• produse lactate, precum brânză, unt, iaurt sau îngheţată;
• lapte sau cocteiluri de lapte, băuturi ce conţin lapte, iaurt sau frişcă;
• antiacide, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac;
• unele suplimente cu minerale şi vitamine, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.

Ajustarea dozelor:

- ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi;
- trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere: eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

V. Monitorizarea tratamentului

Înaintea iniţierii tratamentului:

- control oftalmologic pentru cataractă;
- hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sânge periferic);
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină);
- la pacienţii nesplectomizaţi trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

Periodicitate (ritmicitate stabilită de medic)

Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi paraclinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant:

- control oftalmologic pentru cataractă;
- hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de trombocite şi frotiu din sânge periferic) repetată la anumite intervale de timp;
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), feritină (sau sideremie şi CTLF);
- în caz de asociere interferon cu eltrombopag se va monitoriza apariţia oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu eltrombopag;
- monitorizarea cardiacă.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu eltrombopag:

- dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag de 75 mg o dată pe zi:
- funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului şi apoi periodic; tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 x LSVN la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau ≥ 3 x faţă de valorile iniţiale la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:

• progresive; sau
• persistente timp de ≥ 4 săptămâni; sau
• însoţite de creşterea bilirubinei directe; sau
• însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică;

- la întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog (din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

B. Copii

I. Criterii de includere

Revolade este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârsta > 1 an cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu PTI şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5), cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite al pacientului. Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

La majoritatea pacienţilor, creşteri măsurabile ale numărului de trombocite apar în 1 - 2 săptămâni.

Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite ≥ 50.000/µl. Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar.

Doza iniţială recomandată de eltrombopag:

- copii cu vârsta cuprinsă între 1 - 5 ani, 25 mg/zi;
- copii cu vârsta > 5 ani, 50 mg/zi.

În cazul pacienţilor originari din Asia de Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi.

Administrare orală. Eltrombopag trebuie administrat cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produce alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu, fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc).

IV. Monitorizarea şi ajustarea dozelor

După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite ≥ 50.000/µl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie. A nu se depăşi o doză zilnică de 75 mg.

Tabloul clinic hematologic şi testele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite, aşa cum este prezentat în tabelul 1. În cursul tratamentului cu eltrombopag trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (≥ 50.000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite, şi frotiuri din sângele periferic.

Cea mai mică doză eficace pentru menţinerea numărului de trombocite trebuie administrată conform indicaţiilor clinice.

Tabelul 1 - Ajustarea dozei de eltrombopag la pacienţi cu PTI

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
< 50.000/µl după cel puţin 2 săptămâni de tratament	Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
≥ 50.000/µl până la ≤ 150.000/µl	Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag şi/sau medicaţie concomitentă pentru PTI în vederea menţinerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.

> 150.000/µl până la ≤ 250.000/µl	Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
> 250.000/µl	Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este ≤ 100.000/µl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

Aşteptaţi cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere este de 25 mg o dată pe zi. Cu toate acestea, la unii pacienţi poate fi necesară o combinaţie de comprimate filmate de concentraţii diferite în zile diferite.

V. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag de 75 mg o dată pe zi.

Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant. La întreruperea tratamentului este posibilă reapariţia trombocitopeniei.

VI. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică (din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 65, cod (B03XA03): DCI EPOETINUM ZETA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp, riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

Doza iniţială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializaţi şi la cei predializaţi, şi de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializaţi peritoneal.

Ajustarea dozei iniţiale

Se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

1. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 50%;
3. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depăşească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Doza de întreţinere

După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 şi 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializaţi.

Pentru bolnavii dializaţi peritoneal, doza recomandată este între 25 şi 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializaţi, doza maximă nu trebuie să depăşească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000 UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 66, cod (B03XA03M): DCI METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA</u>

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%)**.**

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

1. Doza iniţială a. la pacienţii în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecţie unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat b. la pacienţii dializaţi 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenţi de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb ţintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienţii trataţi o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ

1. INDICAŢII TERAPEUTICE

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru tratamentul şi prevenţia pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste) cu angioedem ereditar (AEE).

2. DEFINIŢIE

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficienţa de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 şi 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 şi 2, sunt cauzate de mutaţiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

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

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

3. DIAGNOSTIC

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

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

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

Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH dozare proteică şi/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 şi 2. În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

4. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

În programul de tratament cu pdC1-INH (tratament şi prevenţie pre-procedurală) pot fi incluşi pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. Iniţierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament acesta va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, iniţial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

5. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea pdC1-INH în perioada de sarcină, dar care nu au indicat reacţii adverse asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului, administrarea acestuia la gravide şi în perioada de alăptare trebuie să se facă numai dacă există o indicaţie clară în acest sens.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

6. MOD DE ADMINISTRARE

pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă, sub 2 denumiri comerciale, respectiv Cinryze (pdC1-INH 10 mg/ml) şi Berinert (pdC1-INH 500 UI). Un flacon de pdC1-INH soluţie reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.

După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat.

pdC1-INH se administrează prin injecţie intravenoasă, cu un debit de 1 ml/minut.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienţii cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A şi B.

Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 şi 25° C.

pdC1-INH(10 mg/ml, 500 UI) poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

7. DOZE:

A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar:

a. Adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani):

pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.

pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă la primele semne de atac.

b. Copii (2- 1 1 ani):

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecţie intravenoasă
- Greutate 10 - 25 kg:
- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecţie intravenoasă

B. Tratamentul pre-procedural:

Indicaţii: intervenţii/proceduri medicale, chirurgicale şi stomatologice

a. Adulţi:

- pdC1-INH 10 mg/ml:1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

b. Adolescenţi (12 - 17 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

c. Copii (2 - 11 ani):

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii
- Greutate 10 - 25 kg
- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

***C.* Tratamentul curativ de lungă durată (prevenţia de rutina a atacurilor):**

Indicaţii: recomandarea se va stabili individualizat în funcţie de severitatea bolii

a. Adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă la interval de 3 - 4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcţie de răspunsul individual.

b. Copii (6 - 11 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza iniţială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare şi doza să trebuiască să fie ajustate în funcţie de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va decide continuarea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

OBSERVAŢIE!

Pe tot parcursul tratamentului de prevenţie de rutina a atacurilor precum şi în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie medicaţie de urgenţă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) şi acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

8. PRESCRIERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- pdC1-INH (10 mg/ml, 500 UI) poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă su medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicaţie, în funcţie de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, iniţial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcţie de vârsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcţie de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Pentru tratamentul atacului (de urgenţă): pe prima reţetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcţie de vârsta pacientului. Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicaţiei în jurnalul pacientului şi numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei şi orei administrării, localizării atacului şi numărul lotului medicaţiei utilizate.

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

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/întreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 68, cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM

I. Definiţie

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

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

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2 - 5 zile. Calitatea vieţii acestor pacienţi este profund alterată.

II. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutaţii spontane), a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 şi 2 de AEE se stabileşte prin valori scăzute sub 50% faţă de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferenţe de manifestare clinică între cele două tipuri.

III. Indicaţii terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH) la pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste.

IV. Criterii de includere în tratament

În programul naţional de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienţii cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficienţă de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Se recomandă precauţie la pacienţii cu boală cardiacă ischemică acută şi accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide şi lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potenţial letal), în absenţa disponibilităţii concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaşte dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează şi doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la icatibant nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

VI. Mod de administrare

Icatibant se administrează subcutanat, de preferinţă în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare şi prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 şi 25° C).

VII. Doze

Adulţi: doza recomandată este de 30 mg icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În majoritatea cazurilor, o singură injecţie cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obţine o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecţie cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecţie nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecţie de icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecţii cu icatibant.

Copii şi adolescenţi: doza recomandată este în funcţie de greutatea corporală, după cum urmează:

12 - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 - 65 kg	25 mg (2,5 ml)
Peste 65 kg	30 mg (3,0 ml)

La copil nu se administrează doza/atac.

VIII. Monitorizarea tratamentului

O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei.

Intubarea traheală, traheotomia şi alte tratamente eficace în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecţiei, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituţie medicală.

IX. Prescriptori

Icatibant este prescris de medicii din specialităţile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă şi medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE.

Iniţial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienţilor cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicaţie neutilizată după termenul de expirare.

Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripţii şi numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu a datei şi orei administrării, localizării atacului şi lipirea etichetei medicaţiei înaintea fiecărei noi prescripţii.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 69, cod (C002I): DCI ALPROSTADILUM

I. Definiţia afecţiunii:

Arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare - evoluţia progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic şi clinic.

ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:

- arteriopatia aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferenţială
- arteriopatia senile - predomină scleroza şi depunerile de calciu, fiind circumferenţiale
- arteriopatia diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza
- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele şi venele la indivizi tineri 20 - 40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităţilor

II. Stadializarea afecţiunii:

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective
- Stadiul II: alterarea perfuziei însoţită de claudicaţie intermitentă;
- Stadiul III: durere ischemică de repaus;
- Stadiul IV: ulceraţie ischemică, necroză, gangrene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:

Pacienţii diagnosticaţi cu Arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil şi la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au şanse de succes reduse, au eşuat anterior sau, mai ales, când singura opţiune rămasă este amputaţia.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadil)

NOTĂ:

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluţia trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 µg alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 µg alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă.

La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 µg alprostadil (½ fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcţie de evoluţia clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală recomandată (40 µg alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepţie)!

Doza recomandată este de 10 µg alprostadil (″ fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezenţa necrozelor, doza poate fi crescută la 20 µg alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranţa pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1 - 0,6 ng/kg şi minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a ¼ - 1½ fiole de Vasaprostan), în funcţie de toleranţă şi de gravitatea afecţiunii.

Administrare intravenoasă şi intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienţilor cu insuficienţă renală şi celor care datorită unei afecţiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricţionat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.

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

Pacienţii care primesc Vasaprostan 20, în special cei cu tendinţă la dureri intense, insuficienţă cardiacă, edeme periferice sau insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizaţi pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcţiei cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi a echilibrului hidric) şi, dacă este necesar, monitorizarea greutăţii, măsurarea presiunii centrale venoase şi monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariţia simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depăşească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcţia cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experienţă în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare şi care sunt familiarizaţi cu monitorizarea funcţiei cardiovasculare, în unităţi specializate.

În caz de apariţie a reacţiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudenţă la pacienţii care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienţi.

Disfuncţii cardiace cum sunt insuficienţă cardiacă clasa III şi IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză şi/sau insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele şase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficienţă hepatică.

Tendinţă la sângerare cum este cea existentă la pacienţii cu ulcer gastric şi/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

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

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienţi au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienţilor la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie.

Pentru acei pacienţi care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidenţe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori.

VIII. Prescriptori - iniţierea se face de către medici de specialitate din Clinică universitară.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 70, cod (C003I): DCI IVABRADINUM

I. INDICAŢII

- Tratamentul bolii coronariene ischemice
- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulţi cu boală coronariană ischemică şi ritm sinusal. Ivabradina este indicată:
  - la adulţi care au intoleranţă sau contraindicaţie la beta-blocante
  - în asociere cu beta-blocante la pacienţi insuficient controlaţi cu o doză optimă de betablocant şi a căror frecvenţă cardiacă este > 60 bpm.

II. TRATAMENT

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi şi în funcţie de efectul clinic şi cel asupra frecvenţei cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se creşte la 2 x 7,5 mg/zi.

III. PRESCRIPTORI

Tratamentul este iniţiat de medici cardiologi/medici specialişti de medicină internă şi medici de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 71, cod (C004I): DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

I. INDICAŢIE

- Post-infarct miocardic cu fracţie de ejecţie < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită
- în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinaţii cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

II. Stadializarea afecţiunii

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

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

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

- Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)

- În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4g/zi.

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

Se recomandă ca agenţii de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizaţi numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obţine rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenţi, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanţa dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienţii care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunităţii continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igieno-dietetic şi a profilului lipidic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)
- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).

VII. Prescriptori

Tratamentul este iniţiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet şi boli de nutriţie, nefrologie şi este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză şi pe durata recomandată de medicul care iniţiază tratamentul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 72, cod (C008N): DCI IRBESARTANUM

Definiţii

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină)

+ retinopatie diabetică (± HTA ± reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (± HTA ± reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat şi 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absenţa infecţiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate şi a insuficienţei cardiace.

Indicaţii

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA şi eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA şi eRFG > 30 mL/min.

Tratament

Obiective

a. Dispariţia/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;

b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;

c. Reducerea degradării funcţiei renale.

Doze

300 mg/zi, în priză unică.

Întreruperea tratamentului

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creşterea cu > 30% a creatininei serice faţă de valoarea bazală, în absenţa altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală şi impune evaluare şi tendinţa la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicaţii asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluţia spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci

asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni şi apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) şi potasiul seric.

Prescriptori

Medici nefrologi şi diabetologi.

Evaluarea riscului cardiovascular global şi managementul riscului - Algoritm

Numele pacientului _____ Sex _____ Vârsta _____

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

Indicaţii:

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

Posologie şi monitorizare:

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doze: 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.

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.

Grupe speciale de pacienţi:

1. **Copii şi adolescenţi:** nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii şi adolescenţi.
2. **Vârstnici:** datele la pacienţi vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).
3. **Femeile aflate la vârsta fertilă** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.

PRESCRIERE:

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 74, cod (C07FX05): DCI COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)

1. Definiţie afecţiune - angină pectorală cronică stabilă

2. Criterii de includere: terapie de substituţie pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienţi adulţi cu ritm sinusal normal, a căror afecţiune este deja controlată cu metoprolol şi ivabradină administrate separat, în doze similare

3. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucişată între beta-blocante)
- Bradicardie simptomatică
- Şoc cardiogen

- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)
- Bloc AV de gradul 2 şi 3
- Infarct miocardic acut sau pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) şi/sau insuficienţă cardiacă severă
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
- Insuficienţă cardiacă instabilă sau acută
- Pacienţi care urmează tratament inotrop intermitent cu agonişti de receptori beta
- Pacienţi dependenţi de pacemaker (frecvenţa cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
- Angină pectorală instabilă
- Boală vasculară periferică severă
- Feocromocitrom netratat
- Insuficienţă hepatică severă
- Acidoză metabolică
- Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) şi nefazodonă
- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderaţi de CYP3A4 cu proprietăţi de reducere a frecvenţei cardiace
- Sarcină, alăptare şi femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

4. Tratament

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineaţa şi o dată seara.

Combinaţia trebuie utilizată doar la pacienţii a căror afecţiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenţei cardiace, ECG şi monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol şi ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvenţa cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienţi cu insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală şi clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică: poate fi administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Se recomandă precauţie atunci când se administrează la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată. Este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Vârstnici: poate fi administrat cu precauţie la pacienţii vârstnici

Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

5. Monitorizarea tratamentului

Absenţa beneficiului în ceea ce priveşte rezultatele clinice la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce priveşte evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenţei cardiace: Dat fiind faptul că frecvenţa cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvenţa cardiacă în repaus, înaintea iniţierii tratamentului cu ivabradină şi pentru pacienţii trataţi cu ivabradină la care este necesară

modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenţei cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică şi pacienţilor cu frecvenţă cardiacă mică, în special atunci când frecvenţa cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.

Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenţia aritmiilor cardiace şi, foarte probabil, îşi pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau alte aritmii cardiace care interferă cu funcţia nodului sinusal. La pacienţii trataţi cu ivabradină, riscul de apariţie a fibrilaţiei atriale este crescut. Fibrilaţia atrială a fost mai frecventă la pacienţii care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienţilor trataţi cu ivabradină, pentru apariţia fibrilaţiei atriale (susţinută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitaţiilor, pulsului neregulat). Pacienţii trebuie informaţi asupra semnelor şi simptomelor de fibrilaţie atrială şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilaţia atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) şi desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizaţi.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o frecvenţă cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă de repaus scade şi se menţine la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit.

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvenţa cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranţă privind asocierea ivabradinei cu nitraţi şi blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită.

Insuficienţa cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienţi.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situaţii.

Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcţiei retiniene nu sunt cunoscute încă.

Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcţiei vizuale. Precauţii speciale trebuie luate în cazul pacienţilor cu retinită pigmentară.

Precauţii generale legate de tratamentul cu betablocante

6. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 75, cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

I. Indicaţii

Tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă simptomatică cronică cu fracţie de ejecţie redusă.

II. Criterii de includere

a) În caz de iniţiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):

(1) Pacienţi simptomatici, cu simptome de insuficienţă cardiacă clasa NYHA II, III sau IV, în ciuda tratamentului optim cu betablocante, ACE inhibitori sau sartani, şi antagonişti de receptori de mineralocorticoizi;

(2) Fracţie de ejecţie sub 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN);

(3) NT-pro BNP sau BNP seric crescut:

a. NT-proBNP seric peste 600 pg/ml sau BNP seric peste 150 pg/ml dacă pacientul nu a fost spitalizat în ultimele 12 luni pentru agravarea insufcienţei (Erată G&G: insuficienţei) cardiace sau pentru insuficienţă cardiacă acută;

b. NT-proBNP seric peste 400 pg/ml sau BNP seric peste 100 pg/ml, dacă pacientul a fost spitalizat în ultimele 12 luni pentru agravarea insufcienţei (Erată G&G: insuficienţei) cardiace sau pentru insuficienţă cardiacă acută.

b) În caz de iniţiere a terapiei la pacienţii spitalizaţi:

Pacienţi spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă acută sau insuficienţă cardiacă cronică decompensată, stabilizaţi hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracţie de ejecţie sub 40%.

c) Pentru continuarea terapiei, la pacienţi aflaţi pe tratament cronic cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, anterior intrării în vigoare a protocolului de prescriere

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puţin 1 lună pe tratament cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, la iniţiere fiind simptomatic, cu fracţia de ejecţie sub 40%, cu încadrarea în clasa NYHA II, III sau IV, în ciuda tratamentului optim cu betablocante, ACE inhibitori sau sartani, şi antagonişti de receptori de mineralocorticoizi.

III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie iniţiat la pacienţii cu valori plasmatice ale potasiului de >5,4 mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie administrat concomitent cu un ACE inhibitor sau un sartan. Din cauza riscului posibil de apariţie a angioedemului la administrarea concomitentă cu un ACE inhibitor, tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie iniţiat timp de 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu ACE inhibitor.

- Dacă pacienţii prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncţie renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.

IV. Administrare

Iniţiere: Doza iniţială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi).

Poate fi avută în vedere o doză iniţială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi în funcţie de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului:

- pacienţi cu TAS ≥ 100 - 110 mmHg;

- pacienţi cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau sartan, sau care utilizează doze mici din aceste medicamente;

- pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă (eGFR 30 - 60 sau <30 ml/min/1,73m^2). Nu este recomandat la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

Continuare: Doza iniţială se dublează la 2 - 4 săptămâni până la atingerea dozei ţintă de menţinere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

Durata tratamentului - tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialişti sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracţionate, în funcţie de evoluţia clinică a pacientului.

Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală:

- la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) 60 - 90 ml/min şi 1,73 m^2) nu este necesară ajustarea dozei;

- la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (eGFR 30 - 60 ml/min şi 1,73 m^2) trebuie avută în vedere o doză iniţială de 24 mg/26 mg x 2/zi;

- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (eGFR < 30 ml/min şi 1,73 m^2), se recomandă precauţii şi o doză iniţială de 24 mg/26 mg x 2/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

La iniţierea tratamentului sau în timpul creşterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitril/Valsartan.

Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tenisunii (Erată G&G: tensiunii) arteriale şi a valorilor serice ale potasiului şi creatininei. Dacă pacienţii prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncţie renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării de Sacubitril/Valsartan.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienţii care prezintă factori de risc, cum sunt insuficienţă renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conţinut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagonişti de mineralocorticoizi. Dacă pacienţii prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicaţiei administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmatice ale potasiului sunt > 5,4 mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

VI. Prescriptori: medici specialişti cardiologi; medici specialişti de medicină internă; tratamentul poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

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: 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: • 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. • DZ cu afectare de organ ţintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de ani • BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) • Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major • SCORE ≥ 10%.	< 55 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament
RCV crescut	Indivizi cu: • 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 • Hipercolesterolemie familială fără alt FR major • Pacienţii cu DZ cu durata ≥10 ani, fără afectare de organ-ţintă şi cu FR adiţionali • BRC moderată (RFGe = 30 - 59 mL/min/1,73 m^2) • 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 • 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 sau nu se reuşeşte obţinerea ţintei terapeutice.

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 77, cod (C10BA05): DCI COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)

I. Indicaţie - Tratament adjuvant la regimul alimentar ca tratament de substituţie pentru tratamentul adulţilor cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială şi nonfamilială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină şi ezetimib administrate concomitent în aceleaşi doze.

II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:

- controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:

Contraindicaţii:

- Pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (atorvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;
- Pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- Pacienţii cu miopatie;
- Pacienţii trataţi concomitent cu glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C, sau sub tratament temporar cu acid fusidic pentru infecţii bacteriene.

IV. Tratament

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de atorvastatină şi ezetimib. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul

ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu medicamentele individuale şi după stabilirea dozelor adecvate este posibilă din nou schimbarea la combinaţia cu doză fixă în concentraţia corespunzătoare.

- Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat cu sau fără alimente, de preferat în acelaşi moment al zilei;
- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Doza maximă recomandată este de 10 mg/80 mg pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 78, cod (C10BA06): DCI COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)

I. Definiţie - Dislipidemie

II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:

• care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau

• ca terapie de substituţie la pacienţii controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:

Contraindicaţii:

- la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;
- la pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- în timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);
- la pacienţii cu miopatie;
- la pacienţii trataţi concomitent cu ciclosporină.

IV. Tratament

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente;
- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite;

- Utilizarea la pacienţii vârstnici: La pacienţii cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienţii cu insuficienţă renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.

- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 5 - 6). Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată (scor Child Pugh 7 - 9) sau severă (scor Child-Pugh > 9). Este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice active.

- Rasă: La subiecţii asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienţii de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze iniţiale de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creştere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienţii cunoscuţi ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.

- Administrarea la pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie: La pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie, doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.

- Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 şi BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori de protează ce includ combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, şi/sau tipranavir).

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 79, cod (C10BX13): COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)

I. Indicaţii

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale şi care prezintă şi una din următoarele afecţiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă

II. Criterii de includere

Pacienţi cu vârstă de peste 18 ani care prezintă concomitent următoarele afecţiuni:

1) Hipertensiune arterial esenţială

şi

2) Una din următoarele tulburări ale metabolismului lipidic:

- Hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă),
- Dislipidemie mixtă (tip IIb)

sau

- Hipercolesterolemie familială homozigotă şi la care la care tensiunea arteriala esenţială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril şi indapamidă administrate individual şi concomitent, la aceleaşi doze ca şi în combinaţia în doză fixă

III. Contraindicaţii

- Pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, perindopril, indapamid) sau la oricare din excipienţi
- Pacienţii cu insuficienţă renală severă, cu clearance al creatininei sub 30 ml/min
- Pacienţii cu insuficienţă hepatica severă sau cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- Pacienţii cu miopatie;
- Pacienţi cu insuficienţă cardiacă decompensată netratată.

IV. Precauţii şi situaţii speciale

- La pacienţi cu clearance al creatininei sub 60 ml/min se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponentele din combinaţie. La pacienţii cu clearance al creatininei peste 60 ml/min nu este necesară modificarea dozei, dar se recomandă monitorizarea frecventă a creatininei serice şi a potasemiei în timpul tratamentului
- La pacienţii cu insuficienţă hepatica moderată nu este necesară ajustarea dozei.
- La pacienţii cu scoruri Child-Pugh 8 şi 9 se recomandă monitorizarea funcţiei hepatice şi renale în timpul tratamentului
- La pacienţii cu polimorfism genetic cunoscut, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină (a comprimatelor cu doza mai mica de rosuvastatină), deoarece prezenţa unor anumite tipuri de polimorfism poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale rosuvastatinei.
- Administrarea concomitentă cu alte medicamente: Riscul de miopatie (incluzând rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot creşte concentraţiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir şi/sau tipranavir. Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ şi, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situaţiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente şi rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent şi ajustarea cu atenţie a dozelor de rosuvastatină.

V. Administrare

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, recomandat dimineaţa înainte de micul dejun.

Înainte de a trece la combinaţia în doza fixa, starea clinică a pacienţilor trebuie să fie controlată cu aceleaşi doze de substanţe active, administrate individual şi concomitent. Doza aleasa trebuie să fie aceeaşi cu a componentelor individuale ale combinaţiei administrate în momentul schimbării medicaţiei.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanţe active a combinaţiei, indiferent de motiv (de exemplu, o afecţiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariţia unei interacţiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficace.

VI. Monitorizare

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 80, cod (CI01I): DCI BOSENTANUM

Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecţiune reumatică rară asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Ulceraţiile digitale sunt o complicaţie frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienţi. 32% dintre pacienţii cu SSc au ulceraţii recurente sau persistente, 30% au ulceraţii severe (cu evoluţie spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceraţiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputaţie sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanţe vasoconstrictoare cunoscute şi care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia şi remodelarea vasculară şi este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât şi pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienţii trataţi cu bosentan (studiul RAPIDS-1 şi studiul RAPIDS-2) au demonstrate reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi,** mai puţine **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunţat la pacienţii cu ulcere digitale multiple.

Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce priveşte vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

I. Criterii de includere

1. Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulaţiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2
	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulceraţii digitale	2
	Cicatrici stellate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezenţa megacapilarelor sau scăderea certă a densităţii anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii reţelei capilare	2
Afectare pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puţin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstiţială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacităţii vitale < 60% din valoarea prezisă	2
Fenomen	Raynaud present	3
Anticorpi specifici	Ac anti-centromer Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) Ac anti-ARN-polimerază III	3
Scor Total		**Scor ≥ 9 = ScS**

2. Prezenţa unui **Ac antinuclear specific şi capilaroscopia cu pattern specific** sunt obligatorii pentru iniţiere tratament.

3. Prezenţa **ulceraţiilor actuale sau cel puţin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condiţiile unei bune complianţe la terapia standard.

Ulceraţiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puţin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulceraţiilor, istoricul de gangrene/amputaţie, ulceraţiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicaţii.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiţii:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulceraţii active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

4. Eşecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul şi prevenţia ulceraţiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecţie Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.

II. Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• Insuficienţă hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;

• Concentraţii plasmatice iniţiale ale aminotransferazelor hepatice (AST şi/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului;

• Utilizarea concomitentă a ciclosporinei;

• Sarcină;

• Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure.

III. Schema terapeutică

Tratamentul cu Bosentan trebuie iniţiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreţinere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleaşi recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experienţa provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicaţie este limitată la 6 luni.

IV. Monitorizarea eficacităţii

Endpoint primar:

• reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament;

• tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceraţiilor dar un criteriu al eficacităţii constă în menţinerea unei ulceraţii vindecate timp de 12 săptămâni.

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calităţii vieţii:

• ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud şi ulceraţii cu > 50%;

• ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.).

V. Monitorizarea efectelor adverse

Valorile concentraţiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului şi ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentraţii plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creştere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentraţiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament şi apoi la intervale de 4 luni.

SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII

Evaluarea ulceraţiilor

Mână dreaptă		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/Detritus necrotic	Calcificări	Data apariţiei
	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						
Mână stângă	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						

*) Vor fi evaluate cu predilecţie ulceraţiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

Evaluarea calităţii vieţii

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră obişnuite din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
ÎMBRĂCARE ŞI ÎNGRIJIRE Aţi putut să: - Vă îmbrăcaţi singură, inclusiv să vă încheiaţi la şireturi? - Vă spălaţi pe cap?				
RIDICARE Aţi putut să: - Vă ridicaţi de pe un scaun obişnuit? - Vă aşezaţi sau să vă ridicaţi din pat?				
MÂNCAT Aţi putut să: - tăiaţi carne? - Ridicaţi ceaşca sau paharul plin la gură? - Deschideţi o cutie nouă de lapte?				
MERS Aţi putut să: - Vă plimbaţi în aer liber pe teren plat? - Urcaţi cinci trepte?				

Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:

Baston

Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălţător cu mâner lung)

Cadru ajutător pentru mers
Cârje
Scaun cu rotile
Ustensile special adaptate
Scaun special adaptat
Altul (specificaţi)

Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Îmbrăcare
Ridicare
Mâncat
Mers

Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
IGIENA PERSONALĂ Aţi putut să: - vă spălaţi şi să vă ştergeţi pe corp? - faceţi o baie în cadă? - vă aşezaţi şi să ridicaţi capacul de pe WC?				
ÎNTINDERE Aţi putut să: - vă întindeţi şi să coborâţi un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului? - vă aplecaţi să adunaţi haine de pe jos?				
APUCAREA UNOR OBIECTE Aţi putut să: - deschideţi portierele maşinii? - deschideţi borcane deja desfăcute? - deschideţi şi să închideţi robinetul?				
ACTIVITĂŢI Aţi putut să: - Faceţi drumuri scurte, ca de exemplu să mergeţi la cumpărături, la poştă sau să cumpăraţi ziarul? - Vă urcaţi şi să coborâţi din maşină? - Faceţi diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinăritul?				

Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:

Colac de WC încălţat
Dispozitiv/scaun special montat în cadă
Desfăcător de borcane
(pentru borcane deja desfăcute)
Cadă de baie cu bară de sprijin
Dispozitive cu mâner lung pentru apucat
Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp
Altul

Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Igiena personală
Întindere
Apucarea şi desfacerea unor obiecte
Cumpărături şi treburi gospodăreşti

Scale analog vizuale
1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activităţile dumneavoastră?
Nu interferă ..... limitare severă
2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulceraţiile cu activităţile dumneavoastră?
Nu interferă ..... limitare severă

Data ..... Semnătură pacient .....

Evaluare	Valoarea iniţială	Data evaluării iniţiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			
VAS ulceraţii			

Prescriptori
Medici din specialitatea reumatologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 81, cod (D002L): DCI ACITRETINUM

I. Definiţia afecţiunii: afecţiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).

II. Stadializarea afecţiunii: nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):
a. Diagnostic de afecţiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimţământului informat (vezi anexă)
c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
a. Pentru adulţi doză de iniţiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreţinere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni
b. Pentru copii doza de iniţiere este maxim 35 mg/zi
c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
a. Monitorizarea clinică şi paraclinică a tratamentului se realizează: la iniţierea tratamentului, la o lună de la iniţiere, la 3 luni de la iniţiere şi apoi trimestrial
b. Monitorizarea clinică urmăreşte suprafaţa leziunilor, îndurarea leziunilor şi descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă; se monitorizează şi semnele şi simptomele hipervitaminozei A
c. Monitorizarea paraclinică urmăreşte: funcţia hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatice, pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă (radiografii osoase)

VI. Criterii de excludere din tratament:
- Apariţia de reacţii adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la iniţierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare

VII. Reluare tratament (condiţii) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

VIII. Prescriptori: medicul de specialitate dermatologie/venerologie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 82, cod (D11AH05): DCI DUPILUMABUM

1. Dermatita atopică (D.A.) este o afecţiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viaţă, şi până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalenţa ca fiind între 10 - 25% la copii şi 2 - 4% până la 10% la adulţi. D.A. este o afecţiune multifactorială din care menţionăm mecanisme genetice (predispoziţia ereditară), factori imunologici, afectarea funcţiei de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecţiuni.

2. Scoruri şi Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vede indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat, regiunea topografică afectată şi caracteristica afectării cutanate precum şi simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valora (Erată G&G: Valoarea) maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:

- forma uşoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25 - 40
- forma severă SCORAD ≥ 40

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecţiune severă la un scor mai mare de 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale şi personale şi a examenului clinic cu obiectivare prin scorul ***SCORAD***
- calita (Erată G&G: calitatea) vieţii pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 4).
- 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 D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliţi (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire cărora este în evidenţă. În cazul afecţiunilor care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toţi pacienţii cu D.A. în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecţiune cu evoluţie cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. îşi propun să obţină remisiunea sau diminuarea leziunilor şi să reducă simptomatologia subiectiva până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor de acutizare nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrare unii terapii topice. Din aceste considerente şi nu numai, medicaţia în D.A. trebuie să fie eficientă şi sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opţiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele uşoare cât şi ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât şi UVB cu banda îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât şi în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcţie de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua şi tratamente combinate.

Terapia sistematică actuală cu utilizarea de agenţi biologici induce remisiuni de lungă durată şi permite o calitate a vieţii normală a pacienţilor cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab - este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutătorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acţiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei (Erată G&G: dermatitei) atopice forma moderată la severă la pacienţii adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienţii adulţi este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) ca doza iniţială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administraza (Erată G&G: administrează) injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepţia unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecţia este administrativă de o alta persoană, poate fi şi i regiunea superioara a braţului.

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătţire (Erată G&G: îmbunătăţire), ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie retrataţi cu succes.

6. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru agenţi biologici:

- pacientul suferă de dermatită atopică (forma moderat-severă (SCORAD $\geq$ 25) de peste 6 luni

şi

- DLQI $\geq$ 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) după cel puţin 2 luni de la iniţierea tratamentului **şi**

- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:

o corticoterapie sistemică
o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
o fototerapie UVB cu banda 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 sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• sunt cu o boală cu recădere rapidă

7. Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapii biologice. 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. (a se vedea Anexa 2).

8. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute de iniţierea terapiei biologice.

Contraindicaţii absolute (se vor exclude):

1. Pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecţii oportuniste;
2. Antecedente de hipersensibilite (Erată G&G: hipersensibilitate) la duplilumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
3. 3.Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenţă unde se solicită avizul explicit al medicului infecţionist)
4. Orice alte contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:

1. Sarcina şi alăptare
2. Infecţii parazitare (Helminth)
3. Simptome acute de astm,stare de rău astmatic,acutizări,bronhospasm acut etc
4. Afecţiuni însoţite de eozinofilie
5. Infecţie HIV sau SIDA
6. Afecţiuni maligne sau premaligne
7. PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
8. Conjunctivita şi cheratita
9. Orice alte contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizata 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 rapida a apariţiei unor evenimente medicale care necesita intervenţia medicului.

Eficacitatea clinica 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 SCORAD faţă de momentul iniţierii

şi

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutice. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea tempora (Erată G&G: temporară) a terapiei biologice (deşi pacientul se afla în ţinta terapeutică - de ex. sarcina, intervenţie chirurgicală etc.), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

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

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament

2. evaluarea siguraţiei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice.
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 de pre-tratament

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

Severitatea bolii	SCORAD şi DLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Infecţie TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte data de laborator semnificativ	- după caz

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 prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	SCORAD şi DLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	- analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	- după caz

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

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% faţă de momentul initerii (Erată G&G: iniţierii) şi DLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte faţă de momentul iniţierii)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	Analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	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	- SCORAD redus cu 50% faţă de scorul iniţial - DLQI (menţinerea reducerii scorului cu minim 5 puncte faţă de scorul iniţial).	la fiecare 6 luni
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, malignaţi etc.	la fiecare 6 luni
Infecţie TBC	- testul cutanat tuberculic sau - 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 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,IgE, LDH	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual
Alte data de laborator semnificativ	după caz	după caz

PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază şi se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie.

Aceştia au obligaţia de a introduce pacientul în Registrul Naţional de Dermatită Atopică.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulţi

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.

Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecţiune cutanată.

Pacientul 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.

Anexa Nr. 2

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 eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, 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 .....
Semnătura pacient:	Semnătura şi parafa medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa Nr. 3

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume ..... Prenume .....

Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....

.....

Telefon .....

Medic curant dermatolog:

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Afecţiuni cutanate			

Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)
Certificat de diagnostic de D.A.: anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pretratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doza)

Medicament	**Doză**	**Data începerii**	**Data opririi**	**Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)**

*) termenele de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la 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 alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	**Doza actuală**	**Din data de:**	**Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU**

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:

Medicament	**Doză**	**Date începerii**	**Observaţii (motivul introducerii)**

VI. EVALUAREA CLINICĂ:
Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient şi semnate şi parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie 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			
Electroliţi (Na^+, K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau			
IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:

INIŢIERE |_|

Agent biologic (**denumire comercială**) **..... (DCI) .....**

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita iniţială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare 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:

.....

NOTA:

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 D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de D.A. şi a unui pacient care are 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 consutlatie (Erată G&G: consultaţie), reţeta etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.**

Completa (Erată G&G: Completarea) fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuala solicitare a forurilor abilitate.

Anexa Nr. 4

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos
(1) Prurit
(2) Morfologia şi distribuţia tipică:
- Lichenificare flexurală la adulţi
- Erupţii faciale şi pe zonele de flexie la sugari şi copii
(3) Dermatită cronică sau cu recăderi
(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronşic, rinită, dermatită atopică)
2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:
(1) Xeroza
(2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
(3) Reacţie imediată (de tip I) la testele cutanate
(4) IgE seric crescut
(5) Vârsta precoce a debutului
(6) Tendinţa spre infecţii cutanate (în special Staph. aureus şi herpes simplex)
(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
(8) Eczema mamelonară
(9) Cheilită
(10) Conjunctivită recurentă
(11) Pliul infraorbitar Dennie -Morgan
(12) Keratoconus
(13) Cataractă subcapsulară anterioară
(14) Pigmentare periorbitară
(15) Paloare facială, eritem facial
(16) Pitiriazis alb
(17) Pliuri anterioare ale gâtului
(18) Prurit indus de hipersudoraţie
(19) Intoleranţă la lâna şi solvenţi lipidici
(20) Dermatita foliculară

(21) Intoleranţă alimentară
(22) Leziuni influenţate de mediu şi factori emoţionali
(23) Dermografism alb şi albire întârziată

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.

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).
- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcţie de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.
- 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.

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 CU PROLACTINOM 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 2 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 4 mg/săptămână administrată în două prize.

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

Tratamentul 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:

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

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

- Pacienţi cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/săptămână;
- Adenoamele hipofizare cu secreţie mixtă de GH şi PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;
- 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.

VI. PRESCRIPTORI

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 84, cod (G002N): DCI ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST

Combinaţii

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstrelor ca urmare a pierderii activităţii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convenţional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârstă medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcţie de factori multipli, deşi simptomele ce reflectă declinul activităţii ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vasomotorii, modificări involutive şi de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului şi aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariţia osteoporozei, boli cardiovasculare, modificări psihice şi alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporţională cu doza agentului terapeutic utilizat,

ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie şi prevenţia/tratarea osteoporozei şi reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice şi pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbţie sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos şi previne pierderea de masă osoasă, reducând riscul de osteoporoză şi de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A. Paciente cu menopauză timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radic;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;
- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ţintit pentru simptome vulvo-vaginale;
- prevenţia osteoporozei de postmenopauză; dacă indicaţia este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. anamneza şi examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigaţii paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babeş-Papanicolau;
- mamografie bilaterală;
- evaluarea densităţii minerale osoase - examen DXA - în prezenţa factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;
- investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.
- consult cardiologic cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) şi de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicaţia va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvenţială sau continuă a progestativului; cea mai obişnuită schema terapeutică este cea secvenţială de mimare a secreţiei şi a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0,625 mg de Estrogeni Conjugaţi sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alţi produşi) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în acelaşi regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0,7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinaţii estro-progestative fără pauză caracteristică regimurilor secvenţiale. Dozele de estrogeni sunt aceleaşi cu cele menţionate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite şi utilizarea unor doze mai mici (2,5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0,35 mg Norethindrone, Cyproteron acetat 1 mg).

Beneficiul major al acestui tip de administrare este absenţa sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**.

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

- clinică - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;
- examen ginecologic - bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic
- iniţial la 3 luni, apoi bianual;
- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterală - anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.
- examen Babeş-Papanicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor şi de troficitate

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- menţinerea simptomatologiei de tip vegetativ şi atrofic
- scăderea densităţii minerale osoase sau apariţia de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

• Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici:

- cancer de sân prezent, trecut, suspect;
- alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
- sângerare genitală nediagnosticată;
- hiperplazie endometrială netratată;
- trombo-embolism venos - tromboză venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;
- boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angină, infarct miocardic;
- HTA netratată;
- Boala hepatică activă;
- Dislipidemie severă;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau excipienţi;

- Porfiria cutanea tarda.
- Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;
- Migrena cu aură.

• Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.
• Durata terapiei peste 5 ani.
• Intervenţiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenţiei.
• Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
• Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului, iniţiază tratamentul, ce poate fi continuat şi de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

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.

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

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 4 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 5000 - 10000 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 5000 - 10000 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 5000 - 10000 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.

<u>În cazul obţinerii unui răspuns excesiv</u>:

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:

<u>Evaluarea cuplului</u>:

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, Mycoplasme, 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

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

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 rhCG, pentru declanşarea ovulaţiei

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

---

*) Ecografia transvaginală este suficienţă 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 (1650 - 3300 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 > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 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 > 3000 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:
- vârsta tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 86, cod (G004N): DCI GANIRELIXUM

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 ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

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

- Condiţia esenţială - integritate anatomică şi funcţională a trompelor uterine.
- Ganirelixum se foloseşte împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.
- Infertilitate neexplicată
- Infertilitate datorată ostilităţii cervicale
- Endometrioză uşoară
- Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

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

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua 2 a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0,25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.**

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absenţa maturării foliculare, totuşi experienţa clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum şi FSH trebuie administrate aproximativ în acelaşi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate şi folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului şi mărimii de foliculi în curs de maturare, şi nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionică umană. Din cauza timpului de înjumătăţire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecţii precum şi intervalul între ultima injecţie şi injecţia de hCG nu trebuie să depăşească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineaţa, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanşării ovulaţiei. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecţie trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanşării ovulaţiei.

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

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă.
- Tumori de ovar
- Hemoragii vaginale nediagnosticate

- Insuficienţă ovariană primară
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice
- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Hipersensibilitate de hormonul GnRH
- Insuficienţa moderată sau severă a funcţiei hepatice
- Sarcină sau alăptare.

Comorbidităţi:

Reacţii adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacţie cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o oră după injectare, incidenţa a cel puţin o reacţie locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum şi 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacţiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0,3% din pacienţi.

Profil Non-responder:

- Vârsta > 40 ani
- Istoric de răspuns ovarian slab anterior
- Istoric de chirurgie ovariană
- AFC redus, volum ovarian redus
- Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol
- Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)
- Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/Ml)
- Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

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

- 4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competenţă în tratamentul infertilităţii.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 87, cod (G005N): DCI LEVONORGESTRELUM</u>

I. Definiţia afecţiunii

Indicaţii: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecţiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserţia sistemului intrauterin să se facă în condiţii optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

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

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcţionale care depăşesc 80 de ml cantitativ şi 7 zile ca durată.

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe braţul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

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

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reţine 5 ml sânge) şi prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse:

Reacţiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare şi se răresc cu timpul. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacţii adverse raportate în ordinea frecvenţei au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash şi prurit), secreţii vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziţiei, greaţă şi edeme. Ocazional s-au raportat alte reacţii adverse: creştere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacţii adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacţii adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate şi dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puţin 3 luni.

Când este folosit în combinaţie cu terapia de substituţie hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an şi 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.

- Co-morbidităţi/Contraindicaţii

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componenţii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecţiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecţii ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiţii asociate cu creşterea sensibilităţii la infecţii; afecţiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder
- Nu este cazul
- Non-compliant
- Vedeţi reacţii adverse

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 88, cod (G006N): DCI LUTROPINA 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 ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:

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 de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

INDICAŢII DE ADMINISTRARE 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.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficienţe de LH şi FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

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)

La femeile cu deficienţă de LH şi FSH, obiectivul tratamentului cu lutropină alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecţii zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicaţie, toată experienţa clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obţinută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie şi a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creşterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creşteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obţinerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecţie cu lutropina alfa şi FSH trebuie administrată o injecţie unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă că pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanţelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulaţie poate duce la o insuficienţă prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare şi susţinerea fazei luteale.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI şi 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH şi 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)
3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa 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 ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa 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 ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua 15 a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 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.

<u>În cazul obţinerii unui răspuns excesiv</u>:

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:

<u>Evaluarea cuplului</u>:

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. Anamneza 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, Mycoplasme, 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

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

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 rhCG, 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 (1650 - 3300 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 > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml);

dacă > 3000 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 > 3000 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.

Conduita 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, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

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

Forma severă:

- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;
- insuficientă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:
- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină şi heparină;
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

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:
- vârsta tânără;
- masă corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană;

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 active, netratate 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;

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 lutropin 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.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 89, cod (G007N): DCI TIBOLONUM</u>

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale şi simptomatologia ei este consecinţa deficitului estrogenic prin declinul funcţiei hormonale ovariene.

Vârsta de apariţie a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:
- simptome vasomotorii (apar la cca 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitaţii, tulburări de somn, cefalee;
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare;
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecţii recurente de tract urinar, incontinenţă urinară;
- simptome cardiovasculare: creşterea incidenţei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creşterea colesterolului total şi a LDL colesterolului şi scăderea HDL cholesterol;
- osteoporoză şi fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creşterea resorbţiei osoase; femeile pierd în cursul vieţii cca 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, şold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate.

Indicaţii terapeutice:

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic);
- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare;
- prevenirea osteoporozei.

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani. Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea iniţială include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită;
- examen clinic;
- TA;
- Glicemie, TGO, TGP;
- examen ginecologic;
- mamografie;
- ecografie utero-ovariană (endometru);
- EKG, examen cardiologic.

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicaţiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru);
- HTA;
- Diabet zaharat;
- Astm bronşic;
- Lupus eritematos systemic;
- Epilepsie;
- Migrenă/cefalee severă;
- Otoscleroză;
- Sechele AVC, BCI;
- Boli hepatice;

Prescriptori: medici endocrinologi şi ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 90, cod (G008N): DCI FOLLITROPINUM BETA

I. Definiţia afecţiunii

Anovulaţie cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice).

II. Stadializarea afecţiunii

Nu e cazul.

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

Disfuncţii hipotalamo-pituitare OMS-2:

- Amenoree/oligomenoree.
- FSH prezent/scăzut.
- Prolactină normală.
- Ovar polichistic.

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

Există mari variaţii inter şi intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convenţională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvenţial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puţin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare.

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

Anovulaţia cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creşterea foliculară şi/sau concentraţiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creştere zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menţine doza zilnică până când se obţin condiţiile preovulatorii.

Condiţiile preovulatorii se obţin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puţin 18 mm diametru şi/sau sunt atinse concentraţiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l)

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta şi ovulaţia poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentraţiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenţa unor foliculi preovulatori multipli care depăşesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţă activă.
- Tumori de ovar.
- Hemoragii vaginale nediagnosticate.
- Insuficienţă ovariană primară.
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice.
- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina.
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.
- **Comorbidităţi:**

Reacţii adverse:

Reacţii locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roşeaţă, edem local, mâncărime, majoritatea fiind uşoare şi trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacţii generalizate incluzând eritem, urticarie, erupţie cutanată şi prurit. În cazuri foarte rare, ca şi la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- **Profil Non-responder:**

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/Ml)
Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/Ml)
- Non-compliant:
Nu este cazul.
VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată
- 4 cicluri de tratament
VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 91, cod (G009N): DCI SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiţia afecţiunii
Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecţiune complexă caracterizată prin imperiozitate micţională însoţită sau nu de incontinenţă urinară, asociată de obicei cu polachiurie şi nocturie, în absenţa infecţiei sau a altei patologii dovedite (definiţie ICS - Societatea Internaţională de Continenţă).
II. Stadializarea afecţiunii

TIP	SIMPTOME PREZENTE
Vezica hiperactivă "uscată"	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**
Vezica hiperactivă "umedă"	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie,** plus **Incontinenţă urinară**
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin urgenţă	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, plus **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă principală **incontinenţa urinară prin urgenţă**
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin stress (Erată G&G: stres)	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, plus **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă principală **incontinenţa urinară de stress (Erată G&G: stres)**
Incontinenţă urinară de stress (Erată G&G: stres)	**Incontinenţă urinară la efort,** sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Tratamentul simptomatic al incontinenţei de urgenţă şi/sau frecvenţei crescute şi urgenţei micţiunilor, aşa cum pot apărea la pacienţii de sex feminin şi masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.
IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Doze şi mod de administrare
Doze
Adulţi inclusiv vârstnici
Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.
Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populaţii speciale

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă (clearance creatinină <= 30 ml/min) şi nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi trataţi cu precauţie fără a depăşi 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenţi ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alţi inhibitori potenţi ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

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

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate şi tolerabilitate pentru Solifenacinum succinat atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în tratamentul de lungă durată. (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: **Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85**)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicaţii

Solifenacinum succinat este contraindicat la:

- Pacienţii cu retenţie urinară, tulburări severe gastrointestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust şi la pacienţi cu risc pentru afecţiunile de mai sus.
- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului;
- Pacienţi sub hemodializă;
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.
- Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau cu insuficienţă hepatică moderată, aflaţi în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- Reacţii adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului succinat, acesta poate produce reacţii adverse anticolinergice, în general uşoare până la moderate. Frecvenţa reacţiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacţie adversă raportată este uscăciunea gurii. Aceasta a apărut la 11% din pacienţii trataţi cu 5 mg o dată pe zi şi la 22% din pacienţii trataţi cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienţilor trataţi cu placebo. Severitatea reacţiei a fost în general uşoară şi nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informaţiile obţinute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

Clasificarea MedDRA pe sisteme şi organe	**Comune** **> 1/100, < 1/10**	**Neobişnuite** **> 1/1000, < 1/100**	**Rare** **> 1/10000, < 1/1000**
Gastrointestinale	Constipaţie Greaţă Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastroesofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucţia colonului Impastarea fecalelor
Infecţii şi infestări		Infecţii de tract urinar	

		Cistite	
Sistem nervos		Somnolenţă Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere înceţoşată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale şi la locul de administrare		Oboseală Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii şi mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice şi subcutanate		Piele uscată	
Tulburări renale şi urinare		Dificultăţi micţionale	Retenţie urinară

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacţii alergice. Totuşi, apariţia reacţiilor alergice nu poate fi exclusă.

- **Comorbidităţi**

Atenţionări şi precauţii speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micţiunilor frecvente (insuficienţa cardiacă sau afecţiune renală). În cazul infecţiei urinare, se va iniţia un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauţie la pacienţii cu:

- risc crescut de retenţie urinară prin obstrucţie subvezicală semnificativă clinic;
- tulburări obstructive gastrointestinale;
- risc de motilitate gastrointestinală scăzută;
- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;
- insuficienţa hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol;
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienţi sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonaţi);
- neuropatie autonomă.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţi cu etiologie neurogenică a hiperactivităţii detrusorului.

Pacienţilor cu probleme de intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactaza sau tulburări în absorbţia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum succinat.

Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilităţii, dezvoltării embrionare şi fetale sau asupra naşterii. Riscul potenţial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauţie în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreţia Solifenacinului succinat în laptele matern. La şoareci, solifenacinum succinat şi/sau metaboliţii săi au fost excretaţi în lapte, determinând o incapacitate de a supravieţui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- **Non-respondenţi**

Nu există date clinice.

- **Non-complianţi**

În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referinţă: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg şi 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialişti ginecologi, urologi şi uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 92, cod (G010N): DCI TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicaţii

Tolterodina şi Solifenacin fac parte **din arsenalul terapeutic de primă linie**, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinenţă urinară, frecvenţă crescută a micţiunilor** şi **incontinenţă prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca şi terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice şi enurezis nocturn.

Tratament

Doze

• **Tolterodinum**

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcţie de răspunsul individual şi toleranţă. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcţiei renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă şi nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

• **Solifenacinum**

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/zi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 93, cod (H003N): DCI CINACALCET HIDROCLORID

Indicaţii

Cinacalcet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
2. absenţa corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceştia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) şi hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei şi reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată ≥ 8.4 mg/dL;
4. aluminemie < 20 μg/L sau între 20 - 60 μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreţinere: între 30 - 180 mg/zi şi trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creşterea secvenţială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariţia hipocalcemiei:

- 30 mg/zi → 30 mg x 2/zi → 90 mg/zi → 60 mg x 2/zi → 90 mg x 2/zi, în funcţie de:

1. în funcţie de calcemie (clinic şi paraclinic):

a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menţinută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL şi/sau apariţia semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza de cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se creşte concentraţia calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaţilor vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL şi produsul fosfo-calcic < 55 mg^2/dL^2). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie şi reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet.

După creşterea calcemiei > 8,4 mg/dL şi dispariţia semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menţine aceeaşi doză;

b. peste 300 pg/mL - se creşte doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariţia hipocalcemiei;

c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).

2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.

3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie şi produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 94, cod (H004E): DCI CETRORELIXUM

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 ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:

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.

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.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Prevenirea ovulaţiei premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

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)

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic şi în condiţii ce permit instituirea de urgenţă a tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor alergice/pseudoalergice.

Următoarea injecţie poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor şi simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecinţele acesteia şi necesitatea unei intervenţii medicale imediate.

Conţinutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineaţa, fie seara. După prima administrare se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientei timp de 30 minute pentru siguranţa că nu apar reacţii alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situaţii trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulaţiei.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulaţiei.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcţie de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIŞTI GnRH (CETRORELIXUM):

1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului;
2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcţie de ora administrării);
3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm);
4. Administrare de FSH 225 UI şi 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului;
5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm);
6. Administrare hCG 10000 UI în ziua 10 a ciclului

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. Anamneza 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 Hepatită 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, Mycoplasme, 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

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

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 rhCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

---

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

<u>Se urmăreşte ecografic</u>:

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 (1650 - 3300 pmol/l).

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului de LH 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 > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml);

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**;

Prezintă mai mult de 3 foliculi preovulatori 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 > 3000 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;

Conduita 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;

Conduita terapeutică:

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

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita 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 măturare foliculară):

- Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm
- Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără;
- masa corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienţi
- Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidităţi: Paciente cu afecţiuni renale sau hepatice moderate sau severe

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 cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleaşi condiţii de prescriere.

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 95, cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII ŞI ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE

Tratamentul cu hormon de creştere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securităţii terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicaţiilor din acest protocol.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

• Promovarea pe termen scurt şi lung a unei creşteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creştere (GH), sindrom Turner, mutaţii SHOX, copii născuţi mici pentru vârsta gestaţională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

• Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ, atingerea înălţimii finale a populaţiei de referinţă, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menţionate.

• Substituţia GH după închiderea cartilajelor de creştere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziţie.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE

I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficienţă demonstrabilă de hormon de creştere (GH)**, prin integrarea criteriilor auxologice cu investigaţii biochimice, hormonale şi auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):

a. Criteriul auxologic

- Talie $\leq$ **-2,5 DS** faţă de media pentru vârstă sau sex

sau

- Talie între -2 şi -2,5 DS şi accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit

sau

- Talie între -2 şi -2,5 DS şi talie mai mică cu **1,6 DS** sub talia ţintă genetic

b. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere faţă de vârsta cronologică

c. Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreţiei GH (**anexa 1**) sau 1 test negativ şi o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.

d. Primingul este **obligatoriu** la fete $\geq$ 13 ani şi la băieţi $\geq$ 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică $\geq$ 10 ani şi băieţi $\geq$ 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puţin de 2 DS sub media populaţiei de referinţă (în limite normale).

---

*) EXCEPŢII/SITUAŢII PARTICULARE:

• Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creştere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.a.

- la această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului şi/sau neurochirurgului.

- Pacienţii cu deficit de GH dobândit postoperator şi/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă şi sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

• Nou-născuţii**), sugarii şi copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente şi/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) şi/sau coexistenţa a cel puţin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreţiei.

**) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie şi de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 şi are aceeaşi indicaţie de principiu dacă îndeplineşte concomitent **toate** următoarele condiţii:

a. au statură mai mică sau egală -3 DS faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex;

b. statură mai mică de 2 DS faţă de talia medie parentală exprimată în DS;

c. au VO normală sau întârziată faţă de vârsta cronologică;

d. au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;

e. fără istoric de boli cronice, cu status nutriţional normal (IMC ≥ -2 DS pentru vârstă şi sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creşterii

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată **fetelor cu sindrom Turner şi copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleţie completă sau mutaţii).**

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

a. Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;

b. Se recomandă iniţierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creşterii (talie sub -1,8 DS faţă de media populaţiei normale) şi părinţii/aparţinătorii sunt informaţi în legătură cu riscurile şi beneficiile acestei terapii;

c. Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleţia unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca şi insuficienţă ovariană primară;

d. La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenţei cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidenţiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezenţa la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauţie şi consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicaţie se codifică 865.

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp)** cu condiţia **să îndeplinească toate condiţiile de mai jos:**

a. talie ≤ -2 DS;

b. criteriile de velocitate descrise la 1.1.a;

c. status nutriţional optim;

d. anomaliile metabolice minimizate;

e. terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

a. Asigurarea unui aport caloric adecvat şi a unui aport proteic optim;

b. Corectarea anemiei;

c. Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);

d. Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori faţă de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 şi PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);

e. Administrare de derivaţi de vitamina D.

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestaţională (SGA, MVG)** este indicată şi este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc **toate** următoarele criterii:

a. Au greutatea la naştere sub 2 DS sau/şi lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaţionale (**anexa 2**);

b. Au la 4 ani o statură ≤ -2,5 DS;

c. Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;

d. Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o formă de nanism SGA şi are aceeaşi indicaţie de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - **anexa 3** - după efectuarea diagnosticului diferenţial).

Consideraţii de terapie:

- Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;
- Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi avuţi în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate şi cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Se recomandă temporizarea iniţierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicaţie se codifică 261.

Consideraţii tehnice

a. Standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România - **anexa 4** (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

b. Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naştere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - **anexa 2** (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

c. Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

d. Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internaţional acceptat (IRP IS 98/574)

e. Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus

f. Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în **anexa 1**

g. Diagnosticul şi tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

h. DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată)/2] x 0,72

i. Primingul se va realiza:

• la fete cu Oestrogel 1/2 regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi

• la băieţi cu testim/androgel 1/2 doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile

• Atât la fete cât şi la băieţi ß-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice*)

b. radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);

c. dozare IGF I*);

d. dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**).

e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*)

f. dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene*); atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcţiei suprarenale sau gonadice*).

g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale**) (la pacienţii de la punctul 1.1).

h. în funcţie de categoria de pacienţi eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*), excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ

Deficienţa staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situaţie "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecţiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creşterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situaţii de oprire definitivă a tratamentului") sau apariţia efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. **Se va folosi doza minimă eficientă şi dozele se vor manipula în funcţie de încadrarea diagnostică şi de răspunsul la terapie.**

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Iniţierea şi monitorizarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (Bucureşti, Cluj, Tg. Mureş, Iaşi, Timişoara, Constanţa, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

a. auxologici

b. de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcţie tiroidiană şi dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)

c. clinic (efecte adverse)

d. aderenţa la tratament

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în GHD un câştig DS talie de cel puţin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câştig în DS talie de cel puţin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

• Ajustarea dozei zilnice

• Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi **sau**
- Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an **sau**
- Atingerea taliei dorite **sau**
- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
- Neîndeplinirea criteriului de eficienţă terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. Tratamentul substitutiv cu Somatropinum la pacientul cu deficit de GH aflat în perioada de tranziţie (copilărie-adult): după oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creşterii (atingerea vârstei osoase cf. pct. IV.3) cu vârsta până la 25 ani pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii oportunităţii iniţierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă. Reevaluarea în acest scop se va face la interval de minim 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creşterii cu Somatropinum.

Testul de stimulare GH nu este necesar la pacienţii IGF1 $\leq$ -2DS (sub limita inferioară a normalului pentru vârstă şi sex) dacă asociază şi:

- Deficit hipofizar multiplu (minim 2 deficite adenohipofizare) **sau**
- Cauza genetică dovedită **sau**
- Cauza structural documentată cu excepţia neurohipofizei ectopice.

Retestarea în dinamică se va face prin ITT (4 probe, cu documentarea hipoglicemiei) sau prin testul la Arginină-GH-RH; valorile de cut-off ale GH de la care se confirmă persistenţa deficitului sunt:

- în ITT: 5 ng/ml
- în testul la Arginină-GH-RH: 19 ng/ml dacă IMC este sub 25 kg/m^2, 8 ng/ml dacă IMC = 25 - 30 kg/m^2, 4 ng/ml la IMC > 30 kg/m^2

Testarea şi tratamentul nu sunt indicate la adolescenţii cu deficit izolat/idiopatic de GH la care valoarea IGF1 este peste 0 DS pentru vârstă şi sex.

Doza terapeutică substitutivă recomandată iniţial este de 0,4 - 1,0 mg/zi cu ajustarea dozei în funcţie de valorile IGF1 astfel încât acestea să rămână în limite normale. În perioada de tranziţie se poate folosi la început şi jumătate din ultima doză folosită pentru promovarea creşterii (doza de dinaintea întreruperii tratamentului) dacă substituţia este iniţiată după câteva luni de întrerupere.

Prescriptori: medici endocrinologi şi/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări.

Anexa Nr. 1

Teste de stimulare a secreţiei de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condiţiile disponibilităţii preparatului şi a absenţei contraindicaţiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observaţii
Arginină hidrocloridă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenţie la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritaţie locală, flushing, greţuri, vărsături
Arginină - GHRH*)	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greaţă, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Greţuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m^2, maximum 0,25 mg - per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienţi cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG şi diastolică cu 5 - 15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă şi simptomatică după aport hidric şi sodat per os se recomandă menţinerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcţie de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de

		carbohidraţi		conştientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v

***) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziţie**

Anexa Nr. 2

Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestaţională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	1.13	1.95
33 + 1	1.17	1.99
33 + 2	1.21	2.03
33 + 3	1.25	2.07
33 + 4	1.29	2.11
33 + 5	1.33	2.15
33 + 6	1.37	2.18
35 + 0	1.40	2.22
34 + 1	1.44	2.26
34 + 2	1.48	2.29
34 + 3	1.51	2.33
34 + 4	1.55	2.36
34 + 5	1.58	2.40
34 + 6	1.62	2.43
35 + 0	1.65	2.47
35 + 1	1.69	2.50
35 + 2	1.72	2.53
35 + 3	1.75	2.57
35 + 4	1.78	2.60
35 + 5	1.82	2.63
35 + 6	1.85	2.66
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 0	1.88	2.69
36 + 1	1.91	2.72
36 + 2	1.94	2.75
36 + 3	1.97	2.78
36 + 4	2.00	2.81
36 + 5	2.03	2.84
36 + 6	2.06	2.87
37 + 0	2.08	2.89
37 + 1	2.11	2.92
37 + 2	2.14	2.95
37 + 3	2.17	2.97
37 + 4	2.19	3.00
37 + 5	2.22	3.03
37 + 6	2.24	3.05

38 + 0	2.27	3.08
38 + 1	2.29	3.10
38 + 2	2.32	3.12
38 + 3	2.34	3.15
38 + 4	2.37	3.17
38 + 5	2.39	3.19
38 + 6	2.41	3.22
39 + 0	2.43	3.24
39 + 1	2.46	3.26
39 + 2	2.48	3.28
39 + 3	2.50	3.30
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 4	2.52	3.32
39 + 5	2.54	3.34
39 + 6	2.56	3.36
40 + 0	2.58	3.38
40 + 1	2.60	3.40
40 + 2	2.62	3.42
40 + 3	2.64	3.44
40 + 4	2.66	3.46
40 + 5	2.68	3.48
40 + 6	2.70	3.49
41 + 0	2.71	3.51
41 + 1	2.73	3.53
41 + 2	2.75	3.55
41 + 3	2.76	3.56
41 + 4	2.78	3.58
41 + 5	2.80	3.59
41 + 6	2.81	3.61
42 + 0	2.83	3.62
42 + 1	2.84	3.64
42 + 2	2.86	3.65
42 + 3	2.87	3.67
42 + 4	2.88	3.68
42 + 5	2.90	3.69
42 + 6	2.91	3.71

LUNGIME NAŞTERE (cm) – BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	39.4	43.8
33 + 1	39.6	44.0
33 + 2	39.8	44.2
33 + 3	40.0	44.3
33 + 4	40.2	44.5
33 + 5	40.4	44.7
33 + 6	40.6	44.8
35 + 0	40.8	45.0
34 + 1	41.0	45.1
34 + 2	41.1	45.3

34 + 3	41.3	45.4
34 + 4	41.5	45.6
34 + 5	41.7	45.7
34 + 6	41.8	45.9
35 + 0	42.0	46.0
35 + 1	42.2	46.2
35 + 2	42.3	46.3
35 + 3	42.5	46.4
35 + 4	42.6	46.6
35 + 5	42.8	46.7
35 + 6	43.0	46.8
36 + 0	43.1	47.0
36 + 1	43.2	47.1
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 2	43.4	47.2
36 + 3	43.5	47.4
36 + 4	43.7	47.5
36 + 5	43.8	47.6
36 + 6	44.0	47.7
37 + 0	44.1	47.8
37 + 1	44.2	47.9
37 + 2	44.4	48.1
37 + 3	44.5	48.2
37 + 4	44.6	48.3
37 + 5	44.7	48.4
37 + 6	44.9	48.5
38 + 0	45.0	48.6
38 + 1	45.1	48.7
38 + 2	45.2	48.8
38 + 3	45.3	48.9
38 + 4	45.5	49.0
38 + 5	45.6	49.1
38 + 6	45.7	49.2
39 + 0	45.8	49.3
39 + 1	45.9	49.4
39 + 2	46.0	49.5
39 + 3	46.1	49.6
39 + 4	46.2	49.7
39 + 5	46.3	49.8
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 6	46.4	49.8
40 + 0	46.5	49.9
40 + 1	46.6	50.0
40 + 2	46.7	50.1
40 + 3	46.8	50.2
40 + 4	46.9	50.3
40 + 5	47.0	50.3
40 + 6	47.1	50.4
41 + 0	47.2	50.5
41 + 1	47.3	50.6

41 + 2	47.4	50.7
41 + 3	47.5	50.7
41 + 4	47.5	50.8
41 + 5	47.6	50.9
41 + 6	47.7	51.0
42 + 0	47.8	51.0
42 + 1	47.9	51.1
42 + 2	48.0	51.2
42 + 3	48.0	51.2
42 + 4	48.1	51.3
42 + 5	48.2	51.4
42 + 6	48.3	51.4

GREUTATE LA NAŞTERE (kg) – FETE		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	1.15	1.85
33 + 1	1.19	1.89
33 + 2	1.23	1.93
33 + 3	1.27	1.97
33 + 4	1.31	2.01
33 + 5	1.35	2.05
33 + 6	1.38	2.09
35 + 0	1.42	2.13
34 + 1	1.46	2.16
34 + 2	1.49	2.20
34 + 3	1.53	2.24
34 + 4	1.56	2.27
34 + 5	1.59	2.31
34 + 6	1.63	2.34
35 + 0	1.66	2.38
35 + 1	1.69	2.41
35 + 2	1.72	2.44
35 + 3	1.75	2.48
35 + 4	1.78	2.51
35 + 5	1.81	2.54
35 + 6	1.84	2.57
36 + 0	1.87	2.60
36 + 1	1.90	2.63
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 2	1.93	2.66
36 + 3	1.96	2.69
36 + 4	1.99	2.72
36 + 5	2.01	2.74
36 + 6	2.04	2.77
37 + 0	2.06	2.80
37 + 1	2.09	2.83
37 + 2	2.11	2.85
37 + 3	2.14	2.88
37 + 4	2.16	2.90

37 + 5	2.19	2.93
37 + 6	2.21	2.95
38 + 0	2.23	2.97
38 + 1	2.25	3.00
38 + 2	2.27	3.02
38 + 3	2.30	3.04
38 + 4	2.32	3.06
38 + 5	2.34	3.09
38 + 6	2.36	3.11
39 + 0	2.38	3.11
39 + 1	2.40	3.15
39 + 2	2.41	3.17
39 + 3	2.43	3.19
39 + 4	2.45	3.21
39 + 5	2.47	3.22
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 6	2.48	3.24
40 + 0	2.50	3.26
40 + 1	2.52	3.28
40 + 2	2.53	3.29
40 + 3	2.55	3.31
40 + 4	2.56	3.33
40 + 5	2.58	3.34
40 + 6	2.59	3.36
41 + 0	2.61	3.37
41 + 1	2.62	3.39
41 + 2	2.63	3.40
41 + 3	2.64	3.41
41 + 4	2.66	3.43
41 + 5	2.67	3.44
41 + 6	2.68	3.45
42 + 0	2.69	3.46
42 + 1	2.70	3.48
42 + 2	2.71	3.49
42 + 3	2.72	3.50
42 + 4	2.73	3.51
42 + 5	2.74	3.52
42 + 6	2.75	3.53

LUNGIME NAŞTERE (cm) - FETE		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	39.5	43.4
33 + 1	39.7	43.6
33 + 2	39.9	43.7
33 + 3	40.1	43.9
33 + 4	40.3	44.1
33 + 5	40.5	44.2
33 + 6	40.6	44.4
35 + 0	40.8	44.6

34 + 1	41.0	44.7
34 + 2	41.1	44.9
34 + 3	41.3	45.0
34 + 4	41.4	45.2
34 + 5	41.6	45.3
34 + 6	41.8	45.4
35 + 0	41.9	45.6
35 + 1	42.1	45.7
35 + 2	42.2	45.8
35 + 3	42.3	46.0
35 + 4	42.5	46.1
35 + 5	42.6	46.2
35 + 6	42.8	46.4
36 + 0	42.9	46.5
36 + 1	43.0	46.6
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 2	43.2	46.7
36 + 3	43.3	46.8
36 + 4	43.4	47.0
36 + 5	43.5	47.1
36 + 6	43.7	47.2
37 + 0	43.8	47.3
37 + 1	43.9	47.4
37 + 2	44.0	47.5
37 + 3	44.1	47.6
37 + 4	44.2	47.7
37 + 5	44.4	47.8
37 + 6	44.5	47.9
38 + 0	44.6	48.0
38 + 1	44.7	48.1
38 + 2	44.8	48.2
38 + 3	44.9	48.3
38 + 4	45.0	48.4
38 + 5	45.1	48.5
38 + 6	45.2	48.6
39 + 0	45.3	48.7
39 + 1	45.4	48.7
39 + 2	45.5	48.8
39 + 3	45.6	48.9
39 + 4	45.6	49.0
39 + 5	45.7	49.1
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 6	45.8	49.2
40 + 0	45.9	49.2
40 + 1	46.0	49.3
40 + 2	46.1	49.4
40 + 3	46.2	49.5
40 + 4	46.2	49.5
40 + 5	46.3	49.6
40 + 6	46.4	49.7

41 + 0	46.5	49.8
41 + 1	46.6	49.8
41 + 2	46.6	49.9
41 + 3	46.7	50.0
41 + 4	46.8	50.0
41 + 5	46.8	50.1
41 + 6	46.9	50.2
42 + 0	47.0	50.2
42 + 1	47.1	50.3
42 + 2	47.1	50.3
42 + 3	47.2	50.4
42 + 4	47.3	50.5
42 + 5	47.3	50.5
42 + 6	47.4	50.6

Anexa Nr. 3

Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă şi macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	**Definiţie**
Născut mic pentru vârsta gestaţională (greutate şi/sau lungime)	≤ -2 DS pentru vârsta gestaţională
Falimentul creşterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni ≤ -2 DS sau talie ≤ -2 DS în urma taliei ţintă genetic
Macrocefalie relativă la naştere	Circumferinţa craniană la naştere ≥ 1.5 DS deasupra greutăţii la naştere şi/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunţii anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada micii copilării (1 - 3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferenţa de lungime a membrelor ≥ 0,5 cm sau asimetria braţelor
	Diferenţa de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părţi ale corpului asimetric (una neinteresând faţa)
Tulburări de hrănire şi/sau IMC scăzut	IMC ≤ -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

Anexa Nr. 4

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 lună	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 lună	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 luni	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 luni	114.64	4.95	8 ani	4 luni	130.13
	5 luni	64.49	2.42	3 ani	1 lună	96.27	4.04	5 ani	9 luni	115.19	4.97	8 ani	5 luni	130.58
	6 luni	66.73	2.46	3 ani	2 luni	96.90	4.08	5 ani	10 luni	115.74	4.99	8 ani	6 luni	131.03
	7 luni	68.20	2.51	3 ani	3 luni	97.54	4.12	5 ani	11 luni	116.29	5.01	8 ani	7 luni	131.47
	8 luni	69.67	2.56	3 ani	4 luni	98.18	4.16	6 ani		116.84	5.04	8 ani	8 luni	131.92
	9 luni	71.14	2.61	3 ani	5 luni	98.82	4.20	6 ani	1 lună	117.36	5.06	8 ani	9 luni	132.37
	10 luni	72.42	2.66	3 ani	6 luni	99.45	4.24	6 ani	2 luni	117.87	5.09	8 ani	10 luni	132.82
	11 luni	73.70	2.70	3 ani	7 luni	100.09	4.28	6 ani	3 luni	118.39	5.11	8 ani	11 luni	133.27
1 an		74.98	2.75	3 ani	8 luni	100.73	4.32	6 ani	4 luni	118.90	5.14	9 ani		133.72
1 an	1 lună	76.02	2.82	3 ani	9 luni	101.37	4.35	6 ani	5 luni	119.42	5.16	9 ani	1 lună	134.19
1 an	2 luni	77.06	2.90	3 ani	10 luni	102.00	4.39	6 ani	6 luni	119.93	5.19	9 ani	2 luni	134.67
1 an	3 luni	78.10	2.97	3 ani	11 luni	102.64	4.43	6 ani	7 luni	120.45	5.21	9 ani	3 luni	135.14
1 an	4 luni	79.13	3.04	4 ani		103.28	4.47	6 ani	8 luni	120.97	5.24	9 ani	4 luni	135.61
1 an	5 luni	80.17	3.11	4 ani	1 lună	103.86	4.50	6 ani	9 luni	121.48	5.26	9 ani	5 luni	136.09
1 an	6 luni	81.21	3.19	4 ani	2 luni	104.44	4.52	6 ani	10 luni	122.00	5.29	9 ani	6 luni	136.56
1 an	7 luni	82.15	3.24	4 ani	3 luni	105.02	4.55	6 ani	11 luni	122.51	5.31	9 ani	7 luni	137.04
1 an	8 luni	83.09	3.30	4 ani	4 luni	105.60	4.57	7 ani		123.03	5.34	9 ani	8 luni	137.51
1 an	9 luni	84.02	3.36	4 ani	5 luni	106.18	4.60	7 ani	1 lună	123.47	5.37	9 ani	9 luni	137.98
1 an	10 luni	84.96	3.41	4 ani	6 luni	106.76	4.62	7 ani	2 luni	123.91	5.39	9 ani	10 luni	138.46
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 lună	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 lună	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40

2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 lună	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89
Fete	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Fete**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Fete**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 lună	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 lună	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 luni	146.91	7.01	13 ani	11 luni	159.81	6.20	16 ani	7 luni	163.47	5.81			
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 lună	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			
11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 lună	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			
11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 lună	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 lună	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			

12 ani	9 luni	155.33	6.80	15 ani	5 luni	162.52	5.90							
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89							
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88							
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87							
13 ani	1 lună	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86							
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85							
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84							

Băieţi	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Băieţi**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Băieţi**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Băieţi**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 lună	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 lună	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 lună	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81
	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 lună	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 lună	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 lună	135.45	5.92
1 an	2 luni	78.58	2.96	3 ani	10 luni	103.13	4.43	6 ani	6 luni	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.88	5.94
1 an	3 luni	79.63	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136.32	5.97
1 an	4 luni	80.67	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136.75	5.99
1 an	5 luni	81.71	3.16	4 ani	1 lună	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137.18	6.02
1 an	6 luni	82.76	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137.62	6.04
1 an	7 luni	83.66	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138.05	6.07
1 an	8 luni	84.57	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138.48	6.09

1 an	9 luni	85.47	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 lună	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138.92	6.11
1 an	10 luni	86.38	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139.35	6.14
1 an	11 luni	87.28	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139.78	6.16
2 ani		88.19	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140.22	6.19
2 ani	1 lună	88.93	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 lună	140.64	6.22
2 ani	2 luni	89.68	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141.07	6.25
2 ani	3 luni	90.42	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141.50	6.28
2 ani	4 luni	91.16	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141.93	6.31
2 ani	5 luni	91.90	3.81	5 ani	1 lună	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142.35	6.34
2 ani	6 luni	92.65	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142.78	6.37
2 ani	7 luni	93.39	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143.21	6.40
Băieţi	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Băieţi**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Băieţi**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**				
10 ani	8 luni	143.64	6.43	13 ani	4 luni	160.58	8.12	16 ani		174.77	7.06				
10 ani	9 luni	144.06	6.46	13 ani	5 luni	161.19	8.15	16 ani	1 lună	174.90	7.03				
10 ani	10 luni	144.49	6.49	13 ani	6 luni	161.80	8.17	16 ani	2 luni	175.03	6.99				
10 ani	11 luni	144.92	6.52	13 ani	7 luni	162.41	8.19	16 ani	3 luni	175.17	6.96				
11 ani		145.35	6.55	13 ani	8 luni	163.02	8.22	16 ani	4 luni	175.30	6.92				
11 ani	1 lună	145.84	6.60	13 ani	9 luni	163.63	8.24	16 ani	5 luni	175.43	6.89				
11 ani	2 luni	146.33	6.65	13 ani	10 luni	164.24	8.27	16 ani	6 luni	175.57	6.85				
11 ani	3 luni	146.82	6.70	13 ani	11 luni	164.85	8.29	16 ani	7 luni	175.70	6.81				
11 ani	4 luni	147.31	6.76	14 ani		165.46	8.32	16 ani	8 luni	175.83	6.78				
11 ani	5 luni	147.80	6.81	14 ani	1 lună	165.95	8.28	16 ani	9 luni	175.97	6.74				
11 ani	6 luni	148.29	6.86	14 ani	2 luni	166.44	8.24	16 ani	10 luni	176.10	6.71				
11 ani	7 luni	148.79	6.91	14 ani	3 luni	166.93	8.20	16 ani	11 luni	176.23	6.67				
11 ani	8 luni	149.28	6.96	14 ani	4 luni	167.41	8.16	17 ani		176.37	6.64				
11 ani	9 luni	149.77	7.01	14 ani	5 luni	167.90	8.12	17 ani	1 lună	176.43	6.63				
11 ani	10 luni	150.26	7.06	14 ani	6 luni	168.39	8.08	17 ani	2 luni	176.49	6.61				
11 ani	11 luni	150.75	7.11	14 ani	7 luni	168.88	8.05	17 ani	3 luni	176.55	6.60				
12 ani		151.24	7.16	14 ani	8 luni	169.37	8.01	17 ani	4 luni	176.62	6.59				
12 ani	1 lună	151.82	7.23	14 ani	9 luni	169.86	7.97	17 ani	5 luni	176.68	6.58				
12 ani	2 luni	152.39	7.31	14 ani	10 luni	170.35	7.93	17 ani	6 luni	176.74	6.57				

12 ani	3 luni	152.97	7.38	14 ani	11 luni	170.84	7.89	17 ani	7 luni	176.81	6.56				
12 ani	4 luni	153.54	7.45	15 ani		171.33	7.85	17 ani	8 luni	176.87	6.54				
12 ani	5 luni	154.12	7.52	15 ani	1 lună	171.61	7.79	17 ani	9 luni	176.93	6.53				
12 ani	6 luni	154.69	7.59	15 ani	2 luni	171.90	7.72	17 ani	10 luni	176.99	6.52				
12 ani	7 luni	155.27	7.66	15 ani	3 luni	172.19	7.65	17 ani	11 luni	177.06	6.51				
12 ani	8 luni	155.84	7.74	15 ani	4 luni	172.47	7.59	18 ani		177.12	6.50				
12 ani	9 luni	156.42	7.81	15 ani	5 luni	172.76	7.52								
12 ani	10 luni	156.99	7.88	15 ani	6 luni	173.05	7.46								
12 ani	11 luni	157.57	7.95	15 ani	7 luni	173.33	7.39								
13 ani		158.14	8.02	15 ani	8 luni	173.62	7.33								
13 ani	1 lună	158.75	8.05	15 ani	9 luni	173.91	7.26								
13 ani	2 luni	159.36	8.07	15 ani	10 luni	174.19	7.19								
13 ani	3 luni	159.97	8.10	15 ani	11 luni	174.48	7.13								

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 Vârstă osoasă - pentru pacienţii pediatrici Funcţie tiroidiană - TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal - indicaţie de evaluare individualizată, în funcţie de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH şi cortizolului 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 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) Evaluare risc cardio-vascular - colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol Evaluare steatoza hepatică - GOT, GPT, ecografie abdominală ± Evaluare compoziţie corporală - DXA sau bioimpedanţă
Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutriţională (pediatru/ endocrinolog/diabetolog/dietetician)	Jurnal de dietă
	Evaluare compoziţie dietă

	Evaluare consum de calorii
	Controlul alimentelor disponibile
Neurologie şi psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie - la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respiraţie în somn, sforăit, vegetaţii adenoide Recomandări posibile - amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatoriu - monitorizare pulsoximetrică în somn 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.

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).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 97, cod (H01AC03): DCI MECASERMIN

INTRODUCERE

Creşterea liniară postnatală la copii este influenţată de o serie de factori de mediu şi genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creştere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creştere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, având rol şi de factor de creştere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreţiei IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acidlabilă (ALS) şi proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS şi IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producţie inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreţii suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creşterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creştere (GHR) şi poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic şi molecular sunt descrise şi alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutaţii ale genei IGF-1.

Indicaţie

- tratamentul de lungă durată al deficitului de creştere la copiii şi adolescenţii cu vârste cuprinse între 2 - 18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII

• Promovarea pe termen lung a unei creşteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiţii de siguranţă terapeutică.

• Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ; atingerea înălţimii finale a populaţiei normale, dacă este posibil.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani cu statură mai mică sau egală **-3 DS** faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex, cu vârsta osoasă întârziată faţă de vârsta cronologică, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriţia, afecţiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum şi orice alte cauze de faliment al creşterii şi care se încadrează în una din următoarele situaţii*):

• **Pacienţii cu tabloul clinic şi genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutaţiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în şa") sau cei cu alte mutaţii documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH**. La aceştia valori **bazale** crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 şi/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă şi sex) permit începerea tratamentului. Aceste dozări hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard şi cu precizarea intervalului de confidenţă.

• **În absenţa trăsăturilor clasice de nanism Laron şi/sau a mutaţiilor identificate pentru DPSIGF** investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:

- **Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml**, copilul trebuie să aibă cel puţin un test pentru aprecierea secreţiei GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid- GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu **o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârstă şi sex** este înalt sugestivă pentru rezistenţă la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF-1 (punctul următor); o valoare a GH **bazal** > 10 ng/ml (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreţiei de GH;

- Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kg corp/zi Somatropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi şi în ziua 5. O creştere a IGF 1 faţă de valoarea bazală cu mai puţin de 15 ng/ml şi/sau a IGFBP3 cu mai puţin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

---

*) **este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutaţiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea şi păstrarea probelor de ADN înainte de iniţierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.**

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu Mecasermin (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice*) (greutate, înălţime, talie în poziţie şezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc.)*)

• **standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România** - anexate (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

b. radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);

c. aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

d. dozare IGF I*) (prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidenţă)

e. dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1)**).

f. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionică, fosfatemie, explorarea funcţiei tiroidiene*)

g. fund de ochi*)

h. examen cardiologic cu ecografie cardiacă**)

i. opţional DXA - întregul corp**)

j. opţional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar**)

k. opţional, în cazuri selecţionate, şi în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labila (ALS), GHBP (proteina de legare GH).

l. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice**)

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)

• Terapia cu Mecasermin trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creşterii la copii.

• Contraindicaţiile iniţierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanţa activă şi prezenţa sau suspiciunea de neoplazii active.

• Iniţierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potenţial de hipoglicemie.

• Doza de iniţiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20 - 30 de minute după o masă sau gustare - doza se menţine cel puţin o săptămână şi se va creşte treptat, doar în lipsa reacţiilor adverse, cu 40 ug/kg corp de două ori pe zi la fiecare 1 - 2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menţinere, de 120 ug/kg corp de două ori pe zi. După fiecare creştere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineaţa şi seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susţinut şi intens la 2-3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente este de aproximativ 3 luni.

• Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3 - 4 luni şi vor include

- evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigdaliene,

- consiliere dietetică.

- evaluarea aderenţei la tratament (prezentarea flacoanelor goale)

- monitorizarea apariţiei celor mai frecvente reacţii adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetaţii adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacţii alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.

• Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.

• Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-complianţă), examen cardiologic cu ecografie cardiacă şi radiografie de mână pentru vârstă osoasă.

• Opţional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) şi audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă şi polisomnografie şi pulsoximetrie.

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN

- Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experienţă în terapia de promovare a creşterii la copil (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj) numit evaluator.

- Criterii de apreciere a eficienţei terapiei: în cursul primului an de tratament creşterea velocităţii de creştere cu cel puţin 30% faţă de velocitatea de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creştere

- În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere

- Rezultatul reevaluării poate fi:
- ajustarea dozei zilnice,
- oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.
- Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:
- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau
- Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complianţă inadecvată sau
- Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori: medici endocrinologi şi pediatri. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98, cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM

Indicaţia:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat.

Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienţi adulţi (≥ 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situaţii:
- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.

II. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuţie centripetă a adipozităţii, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncţie erectilă la bărbaţi, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.);
- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puţin două măsurători);
- Pierderea ritmului circadian de secreţie al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar şi/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. şi nocturn, ora 23:00);
- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 μg/dl (50 nmol/l);
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m., peste limita superioară a normalului;
- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortizolului plasmatic peste 50% din valoarea iniţială;
- La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH;
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

III. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ul glicemic: glicemia a jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;
- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic şi EKG;
- Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

IV. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienţi cu boala Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală;
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi.
- Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi;
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile;
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament, prin:

- Examen clinic;
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
- Dozarea ACTH;
- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VII. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:

- Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie antiaritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii;
- Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

IX. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.

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:

1. Pacienţii cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

- scor T </= - 2,5 şi una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. Pacienţii (femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacţiilor adverse;

3. Pacienţii (femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) în condiţiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv:

- apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului sau
- pierderea de masă osoasă măsurată prin DXA*) > 8% repetată la >/= 1 an.

---

*) examenul DXA trebuie efectuat la acelaşi aparat.

4. Pacienţii (femei, bărbaţi) cu osteoporoză asociată tratamentului sistemic cu glucocorticoizi:

Prednison >/= 5 mg (sau alţi glucocorticoizi în doze echivalente) pentru o perioadă >/= 3 luni, şi care au:
- Scorul T </= -2,5
sau
- Scor T între -1 şi -2,5 plus una din următoarele:
- o fractură de fragilitate
sau
- minim 3 alţi factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

5. Pacienţii (femei în postmenopauză, bărbaţi > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoză severă (risc crescut de fractură) care au primit terapie antiresorbtivă minim 5 ani şi care au:
- Scor T </= -3
sau
- Scor T între -2,5 şi -2,9 şi asociază alţi 3 factori de risc din tabel.

Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei > 70 ani la bărbaţi
IMC	sub 18,5
Fractură de fragilitate (fracturi clinice şi/sau fracturi asimptomatice)	Fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani
Istoric familial de fractură de şold	Fractură de şold la unul dintre părinţi
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoză secundară	Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip (insulinodependent), osteogeneză imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce (< 45 ani), malnutriţie cronică, malabsorbţie, boală hepatică cronică.
Consumul de alcool Peste 3 unităţi/zi	Dacă pacientul consumă > 3 unităţi de alcool zilnic. O unitate de alcool are variaţii minime în diferite ţări, de la 8 - 10 g alcool (echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml).
Corticoterapie orală cu >/= 5 mg/zi Prednison pentru >/= 3 luni	

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;
- scăderea scorului T faţă de valoarea iniţială (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)
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 pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum

Medici 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;
- cortizol plasmatic;
- 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;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

NOTA:

• 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.

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

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

Indicaţii

- Tratamentul de consolidare a remisiunii în neuropatiile imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice)
- Tratamentul de consolidare a remisiunii în miopatiile inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi
- Tratamentul pacienţilor cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
- Tratamentul afecţiunilor paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen

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

Indicaţii

- Tratamentul poliradiculonevritei acute Guillain Barre
- Tratamentul decompensărilor acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
- Tratamentul acut al crizei miastenice

Doza: 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 5 zile

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 101, cod (J002N): DCI RIBAVIRINUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	800 - 1200 mg în două doze
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	400 - 800 mg (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min)
5 (eRFG < 15 mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 102, cod (J003N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg - săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC).

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 103, cod (J004N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcţional: renal:

Stadiul BCR	Doza Peginterferonum alfa 2a
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 104, cod (J005N): DCI LAMIVUDINUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 10 mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 105, cod (J006N): DCI INTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unităţi/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106, cod (J007N): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unităţi x 3/săptămână.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 107, cod (J008N): DCI ENTECAVIRUM

Indicaţii

Pacienţii cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o., la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudina)	1 mg p.o. la 24 ore	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.3 mg p.o. la 24 ore	0.1 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 108, cod (J009N): DCI ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	-	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 109, cod (J010D): DCI CASPOFUNGINUM

Indicaţii
- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

• A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact	1
2) Contact fără proceduri invasive	2
3) Contacte repetate cu proceduri invasive	3

• B. Tratament AB:

1) Fără AB	1
2) Cu AB în antecedente	2

• C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidităţi	1
2) Vârstnic cu comorbidităţi	2
3) Pacient imunodeprimat:	3

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

Tratament

Schema de tratament:

Se iniţiază tratamentul cu Caspofungin şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:
- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 110, cod (J012B): DCI VORICONAZOLUM

Indicaţii
- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

• A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact	1
2) Contact fără proceduri invasive	2
3) Contacte repetate cu proceduri invasive	3

• B. Tratament AB:

1) Fără AB	1
2) Cu AB în antecedente	2

• C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidităţi	1
2) Vârstnic cu comorbidităţi	2
3) Pacient imunodeprimat:	3

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

sau 3

Tratament

Schema de tratament:

Se iniţiază tratamentul cu voriconazol şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză şi infecţii severe cu alte mucegaiuri. În infecţiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.
- oral (comprimate şi suspensie):
- Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi
- Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU

I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ: abordarea terapeutică a infecţiilor pulmonare cronice cauzate de Pseudomonas aeruginosa, la pacienţii cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puţin 6 ani.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

A. Criterii de includere:

- infecţie respiratorie cu Pseudomonas aeruginosa la un pacient cu fibroza chistica.
- vârsta peste 6 ani

B. Criterii de excludere:

- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul
- incapacitatea pacientului de a inhala corect
- prezenta efectelor adverse importante sau alergie la medicament

III. TRATAMENT

Doze

- Adulţi şi copii cu vârsta de cel puţin 6 ani: 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cât mai apropiat de 12 ore.

Notă: Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător

Iniţierea terapiei se face astfel:

- în infecţia acută/exacerbare sau primoinfecţie cu Pseudomonas aeruginosa, în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive
- în infecţia cronică se administrează 6 luni consecutive, după care se face control bacteriologic obligatoriu, în funcţie de care se ia decizia ulterioară.

Mod de administrare:

Colistimetatul de sodiu este indicat doar pentru administrare inhalatorie.

- Capsulele cu colistimetatul de sodiu trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul de pulbere care aparţine medicamentului respectiv.
- Capsulele nu trebuie să fie ingerate
- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului şi familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.
- Dacă sunt urmate şi alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:
- Mucolitice inhalatorii
- Bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie
- Fizioterapie toracică
- Alte medicamente cu administrare inhalatorie
- Colistimetat de sodiu

Durata tratamentului: în primoinfecţie/infecţie acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infecţia cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei încă 3 luni dacă nu s-a obţinut cultura negativa şi starea clinica o impune. Tratamentul

poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obţine beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

IV. PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

- se recomandă precauţie în administrarea la pacienţii cu patologie renala, cu tulburări de auz, bronhospasm, antecedente de nefrite medicamentoase, sensibilizări cunoscute la aminoglicozide, miastenia gravis, Parkinson, porfirie

- utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie cu alte medicamente cu potenţial nefrotoxic sau neurotoxic, ca aminoglicozidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanţele curariforme, trebuie evitată.

- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicină şi

- claritromicină sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacina şi ciprofloxacina trebuie efectuată cu precauţie la pacienţii diagnosticaţi cu miastenia gravis

Sarcina

Datele provenite din utilizarea colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Colistimetatul de sodiu nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreţia colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

EFECTE SECUNDARE POSIBILE

Bronhospasm şi tuse

La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Dacă este cazul, se recomandă administrarea de beta-2-agonişti, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.

Hemoptizie

Hemoptizia este o complicaţie posibilă în fibroza chistică şi este mai frecventă la adulţi. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienţii cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obţinute în urma administrării tratamentului sunt considerate mai mari decât riscurile de inducere a unei noi hemoragii.

Exacerbare respiratorie acută

Dacă se dezvoltă exacerbări respiratorii acute, trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană suplimentară, cu medicamente administrate intravenos sau oral.

Suprainfecţie micotică orală

După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecţii micotice orale pe durata tratamentului.

Nefrotoxicitate/neurotoxicitate

Există o absorbţie transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudenţă când se administrează colistimetat de sodiu la pacienţi cunoscuţi ca fiind predispuşi la reacţii adverse nefrotoxice sau neurotoxice.

VI. CONTRAINDICAŢII

Alergie/hipersensibilizare la substanţa activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienţi.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Monitorizarea eficienţei terapeutice se face la sfârşitul celor 6 luni de la iniţierea medicaţiei, prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistenţa a infecţiei, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu alta medicaţie antibiotică inhalatorie.

Tratamentul se administrează pe o perioada de 6 - 9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile, iar în prezenţa acestora, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului se va face în următoarele cazuri:

- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, alergiilor, ineficienţei sau a apariţiei reacţiilor adverse severe
- Decizia de a întrerupe medicaţia în cazul sarcinii şi alăptării, dacă acest lucru se impune
- Decizia pacientului şi a părinţilor de a întrerupe tratamentul

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Tratamentul se iniţiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, coordonatori desemnaţi ai centrelor de Fibroză Chistică/Mucoviscidoză, şi poate fi continuat de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 112, cod (J02AC05): DCI ISAVUCONAZOLUM

Isavuconazolul este un triazol de a doua generaţie cu activitate împotriva unui spectru larg de ciuperci importante din punct de vedere clinic. Precursorul său solubil în apă, sulfatul de isavuconazoniu, disponibil pentru administrare intravenoasă şi orală, este aprobat în SUA şi UE pentru tratamentul adulţilor cu aspergiloză invazivă şi mucormicoză.

INDICAŢIA TERAPEUTICĂ

Pacienţii adulţi diagnosticaţi cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiţii particulare

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienţi adulţi cu aspergiloza invazivă sau mucormicoza dovedită micologic şi care îndeplinesc minim una din condiţiile de mai jos:

- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B şi Voriconazol este contraindicat
- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opţiunile terapeutice actuale din cauza toxicităţii crescute, sau datorită interacţiunii cu alte medicmente (Erată G&G: medicamente) pe care aceşti pacienţi la (Erată G&G: le) iau
- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la eşec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invazivă la:

- pacienţi imunocompromişi
- pacienţii cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienţii cu hemopatie malignă

CRITERII DE EXCLUDERE

Pacienţi la care datele clinice, şi biologice, microbiologice, imagistice şi histopatologice nu susţin forma invazivă de aspergiloza

Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii următori:

- Manitol (E421)
- Acid sulfuric

Pacienţi cu sindrom de QT scurt congenital

Administrare concomitentă cu ketoconazol.

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (> 200 mg la fiecare 12 ore).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acţiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină şi sunătoare sau cu inductori moderaţi ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină şi etravirină.

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienţi imunocompromişi
- pacienţii cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice

- pacienţii cu hemopatie malignă

Radiografia toracică ce evidenţiază opacităţi pneumonice cu tendinţă la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.

CT torace ce descrie o cavitate ce conţine în interior o masă cu "semnul lunei" sau semnul Monad şi la examinarea CT în dinamica, deplasarea micetomului, care "cade" în interiorul cavităţii la schimbarea poziţiei pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.

Lavajul bronhoalveolar, puncţia- biopsie cu ac fin sau toracoscopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă şi însămânţare de culturi ce vor fi pozitive pentru A. fumigatus.

Examenul ORL ce decelează infecţie a canalului auditiv cu secreţii verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări şi la examenul micologic se evidenteaza (Erată G&G: evidenţiază) aspergilus.

Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros şi culturi Gram şi Giemsa pozitive. Este confirmat de apariţia septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitreos.

Test PCR pozitiv.

Test imunoenzimatic de depistare a antigenului galactomannan pozitiv

DOZA DE ADMINISTRARE

Tratamentul se poate administra prin perfuzie intravenoasă (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire şi diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orală 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreţinere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenţie raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilităţii orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orală la cea intravenoasă este adecvată în cazul în care aceasta are indicaţii clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienţi

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Cu toate acestea, experienţa clinică la pacienţii vârstnici este limitată.

- Copii şi adolescenţi Siguranţa şi eficacitatea Isavuconazolla copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.

- Insuficienţă renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.

- Insuficienţă hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasele ChildPugh A şi B). Isavuconazolnu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată, cu excepţia cazului în care se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscurile.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ŞI A TOXICITĂŢII:

Diminuarea până la dispariţia leziunilor descrise mai sus

Monitorizarea următoarelor tulburări:

- Tulburări hematologice şi limfatice: Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie

- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate

- Tulburări metabolice şi de nutriţie- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriţie

- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie

- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolenţă; Convulsii; Sincopă; Ameţeală; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice şi vestibulare Vertij

- Tulburări cardiovasculare - Fibrilaţie atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitaţii Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială

- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale - Dispnee; Insuficienţă respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;

- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greaţă; Durere abdominală Dispepsie; Constipaţie; Distensie abdominală

- Tulburări hepatobiliare - Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită

- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamiltransferazei

- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat - Erupţie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteşii; Alopecie;

- Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv - Durere lombară

- Tulburări renale şi ale căilor urinare-Insuficienţă renală;

PRESCRIPTORI

Tratamentul se iniţiază de către medicii oncologi, hematologi, medicii specialişti din centrele acreditate pentru activitatea de transplant şi nominalizate prin ordin al ministrului sănătăţii, alţi medici din specialităţi clinice conform competenţelor şi poate fi continuat, pentru administrarea orală în ambulatoriu de medici din specialităţile clinice, conform competenţelor sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale, în dozele şi pe durata indicate în aceasta.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 113, cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM

Indicaţie - Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0 - F3 + pacienţi adulţi cu ciroză compensată - Child - Pugh A, trataţi anterior cu agenţi antivirali cu acţiune directă DAA (oricare din moleculele (OMBITASVIR + PARITAPREVIR + RITONAVIR) + DASABUVIR, LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR, ELBASVIR + GRAZOPREVIR) şi fără răspuns terapeutic.

1. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect şi complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecţionist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecţie) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică).

Comentarii:

1. Pacienţii cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiţia ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigaţiile imagistice efectuate la cel puţin 24 săptămâni să arate lipsa recurenţei bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind iniţierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice şi evoluţia nefavorabilă.

2. Pacienţii cu afecţiuni maligne extrahepatice trataţi curativ, cu rata de recidivă redusă necesită şi consultul şi acordul medicului curant (hematolog, oncolog).

3. Pacienţii cu co-infecţie B - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi

nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

4. Pentru coinfecţia VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV.

5. Tratamentul şi monitorizarea infecţiei VHC la pacienţii post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/Centrul de transplant care a luat în evidenţă pacientul (pentru pacienţii care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecţionist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanenţă a imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea şi siguranţa nu au fost evaluate la pacienţii post transplant hepatic. În consecinţă utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor şi beneficiilor, iar medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecţie ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC. Dacă viremia este mai veche de 6 luni faţă de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.

b) Transaminazele serice (ALT, AST)

c) Hemograma

d) Albumina serică

e) Bilirubina totală

f) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6

g) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

h) Creatinina serică şi clearance la creatinină

i) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)

j) Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)

k) Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puţin unul din aceşti parametri este pozitiv se efectuează viremia VHB

l) Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienţii cu transplant

m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea şi evaluarea contraindicaţiilor din punct de vedere al specialităţii respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

n) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a) Pacienţii adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral susţinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior şi cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecţie)

b) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte

c) Cancerele hepatice tratate prin rezecţie, ablaţie, TACE la mai puţin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

d) Afecţiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potenţial curativ

e) Pacienţi cu insuficienţă renală cronică severă (e GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) sau pacienţi cu insuficienţă renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă.

În RCP-ul produsului este specificat faptul că "nu există suficiente date legate de tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală în stadiul terminal şi nu a fost studiat la pacienţii cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la aceşti pacienţi în absenţa altor opţiuni terapeutice". Deci această contraindicaţie poate fi considerată o contraindicaţie relativă. Medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

f) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: Toate interacţiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com, RCP-ul produsului şi listarea graficului de interacţiuni posibile.

4. Tratament - posologie:

Combinaţii (SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg + VOXILAPREVIR 100 mg) - 1 cp/zi

5. Durata tratamentului:

- 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

La terminarea tratamentului:

- Transaminazele serice, Hemograma, albumina, INR.

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

- Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs şi ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eşec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie şi medici din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CASAOPSNAJ.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM

Indicaţie: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg

I. Definiţia afecţiunii

Infecţia HIV/SIDA este o infecţie cu virusul imunodeficienţei umane, cronică, progresivă, care afectează şi elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluţia este spre deces prin boli infecţioase cu germeni oportunişti. Evoluţia bolii grefată de infecţiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

II. Stadializarea afecţiunii

Conform definiţiei CDC revizuite în 2003, infecţia HIV/SIDA recunoaşte:

• stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual >/= 29% şi nu sunt manifestări clinice;

• stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 şi 499/ml sau procentual între 14 şi 28%;

• stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecţia cronică progresivă într-o infecţie cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidităţi. În acest sens, în prezent se foloseşte o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral şi să prevină apariţia rezistenţei - asociere şi secvenţiere conform ghidurilor naţionale şi internaţionale. Dolutegravir aparţine unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în ţară. Conform recomandărilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opţiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienţi (1).

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

• pacienţi adulţi, adolescenţi **şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg**, infectaţi cu HIV-1, fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;

• naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;

• experimentaţi la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază şi fără rezistenţă documentată la această clasă.

• experimentaţi la terapia ARV cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienţi infectaţi cu HIV-1 cu vârsta între 12 şi 18 ani, expuşi tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulţii trataţi cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA şi EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcţie de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani **şi greutatea de peste 15 kg** (1).

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populaţională a dolutegravirum în care s-au folosit date obţinute de la adulţi infectaţi cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficienţă renală

Clearance-ul renal al substanţei active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum.

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienţii care fac dializă.

Insuficienţă hepatică

Dolutegravirum este metabolizat şi eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilităţii sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb şi de fază III pentru adulţi nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populaţională nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

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

Formulare: tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienţi infectaţi cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

• 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulţi şi adolescenţi > 40 kg fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitor de integrază

• La această categorie de pacienţi, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, neviparine, tipranavit/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)

• 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienţii cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

• 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 şi 40 kg

• 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 şi 30 kg

• 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 şi 20 kg.

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustaţi (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustaţi nu se face în doza de 50 mg/zi. (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r şi Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacţiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale şi nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viaţa, în condiţiile în care se menţine supresia virală ca urmare a eficienţei schemei şi a complianţei pacientului. În condiţiile apariţiei eşecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistenţă şi conform ghidurilor în vigoare.

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

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariţiei sindromului de reconstrucţie imună sau a reacţiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

• creatinina serică şi enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP

• de verificat după 2 săptămâni de la iniţierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situaţii nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acţiona conform practicii locale şi RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici şi virusologici:

• HIV-RNA, CD4;

• la 6 luni de la iniţierea schemei de tratament care conţine şi dolutegravirum.

Obţinerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la iniţierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului naţional.

Criterii de excludere din tratament:

• pacienţii cu hipersensibilizare cunoscută la substanţa de bază sau la excipienţi;

• concomitenţa unei suferinţe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;

• pacienţii cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VI. Reluare tratament (condiţii):

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

• nu a fost anterior oprit pentru alergie şi/sau hipersensibilizare;

• testele de rezistenţă nu documentează mutaţii specifice care să crească FC (fold change).

VII. Prescriptori:

Medicii specialişti în boli infecţioase din centrele regionale HIV şi din spitalele de boli infecţioase din ţară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările şi completările ulterioare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 115, cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

I. Indicaţia terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecţiei cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV - seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

• Adulţi cu vâsta (Erată G&G: vârsta) ≥ 18 ani CMV - seropozitivi [R+]

• Pacienţii care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii

• pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

• Administrare concomitentă cu pimozidă.

• Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.

• administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină.

• pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

• pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

• Tratamentul poate să fie iniţiat în ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după transplant.Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

Mod de administrare:

• Tratamentul cu letermovir se administrează oral o data pe zi,în doza de 480 mg. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Siguranţa şi eficacitatea administrării letermovir pentru mai mult de 100 zile nu au fost studiate în studiile clinice.

- Profilaxia prelungită cu letermovir mai mult de 100 zile după transplant poate fi benefică la unii pacienţi cu risc crescut de reactivare tardivă a infecţiei cu CMV.

- Administrarea profilactică de letermovir pentru mai mult de 100 zile necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu risc.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente

- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

• posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.

• scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

• Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.

• Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.

• Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentraţiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienţi

- Insuficienţă hepatica - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

- Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală - letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă.

- Insuficienţă renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.

- Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea letermovir la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interacţiuni medicamentoase

letermovir trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după iniţierea şi după oprirea tratamentului cu letermovir, precum şi după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor şi transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate şi transportate. Ca urmare, pentru voriconazol şi fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acţiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacităţii acestuia.Letermovir poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienţi

letermovir conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă şi s a iniţiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internării pacientului şi ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidenţă, în baza scrisorii medicale emisă de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menţiona obligatoriu doza de administrare şi numărul de zile de tratament cu letermovir rămase din durata recomandată de administrare de 100 zile după transplant.

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

DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• sindroame de imunodeficienţă primară:
- agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
- imunodeficienţă severă combinată
- 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)
- imunodeficienţă severă combinată
- 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/îngrijitorul pacientului 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). 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
- 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
- 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 ridica prescripţia medicală ce se va elibera prin farmacia unităţii sanitare prin care se derulează programul

Contraindicaţii ale administrării IgSC

- Anafilaxie sau reacţii sistemice severe la administrarea de imunoglobulină
- 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

- la cererea pacientului/tutorelui legal
- pacient necompliant
- evoluţie nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte a IgSC
- reacţii severe la locul de administrare
- unul sau mai multe criterii menţionate la contraindicaţii ale administrării IgSC

TRATAMENT:

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

Administrarea subcutanată se iniţiază în spital după ce pacientul/îngrijitorul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul iniţiator este sigur că pacientul/îngrijitorul 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 va fi individualizată 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 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 lunară de IgSC este identică cu cea administrată pe cale intravenoasă. Pentru administrarea subcutanată, această doză se va divide în patru şi se va administra săptămânal. 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.

B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat şi optează pentru IgSC, administrarea acesteia se va face astfel:

- 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.

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:

- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare
- doza poate fi administrată în mai multe locuri.
- viteza iniţială de perfuzare este de 10 ml/oră/pompă de perfuzare.
- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 ml/oră/pompă de perfuzare, la interval de trei până la patru săptămâni.
- 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.

• **Calea intramusculară:**

- Se utilizează în cazuri excepţionale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată;

- 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 în spital

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 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 a IgSC

Cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este partea inferioară a abdomenului, 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 administrare a IgSC

Modalitatea de administrare a IgSC

Administrarea IgSC se va face în conformitate cu autorizaţia de punere pe piaţă pentru fiecare produs. Se vor respecta criteriile care se referă la doza uzuală, viteza iniţială de infuzie/pompă, ritmul de creştere a vitezei de infuzie, doza maximă administrată, volumul maxim/loc de injectare şi atenţionările special pentru pacienţii cu anumite restricţii. IgSC nu se vor injecta intravenos.

Tabelul 1. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacţie la locul de injectare (paloare, roşeaţă, prurit, disconfort, tumefacţie)	- Evaluaţi alergia la leucoplast - utilizaţi leucoplast hipoalergenic - Evaluaţi diametrul acului - alegeţi un ac corespunzător volumului de infuzat - Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic - Evaluaţi locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular - Reduceţi viteza de infuzie sau volumul per site - Evitaţi injectarea Ig în stratul intradermic - verificaţi dacă vârful acului este uscat înainte de introducere - Schimbaţi locul de infuzie - 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 - Evaluaţi locul de inserţie - dacă este într-o arie supusă mişcărilor, schimbaţi locul - Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt, schimbaţi lungimea acului - Evaluaţi volumul de infuzie - reduceţi volumul per site - 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 - 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 - Stabiliţi volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri - Verificaţi echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcţională, bateria acesteia 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 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 impune întreruperea imediată a administrării; în caz de şoc, va fi aplicat tratamentul 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 3.

Tabelul 3. Managementul efectelor adverse la domiciliu

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

PRESCRIPTORI:

Medici specialişti din unităţile sanitare care derulează **Programul Naţional de Tratament pentru Boli Rare** pentru sindroame de imunodeficienţă primară

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 117, cod (L001C): DCI ACIDUM CLODRONICUM</u>

I. INDICAŢII TERAPEUTICE:

Administrare orală:

• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

• Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne

Administrare în perfuzie i.v.:

• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

II. DOZE şi MOD DE ADMINISTRARE:

Pentru administrare orală:

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

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

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

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

Pentru administrare în perfuzie i.v.:

• 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluţie perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puţin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).

• la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul insuficienţei renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Micşorarea dozei, cu (%)
Uşoară	50 - 80	25
Moderată	12 - 50	25 - 50
Severă	< 12	50

III. CONTRAINDICAŢII:

• Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonaţi

• Hipocalcemia

• Pacienţi trataţi cu bifosfonaţi la care s-a raportat osteonecroza

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

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

Indicaţiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

• forma secundar progresivă a SM

• în cazul eşecului tratamentului imunomodulator

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat şi înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (şi de către alte autorităţi naţionale, inclusiv de către ANM din România) ca modificator al evoluţiei SM

Efectele dovedite ale produsului:

• scade frecvenţa puseelor şi/sau invaliditatea clinică

• ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă şi SM progresiv-recurentă, dar cu riscul reacţiilor adverse importante

- hematologice
- cardiotoxicitate severă

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

Doza:

• 12 mg/m^2 suprafaţă corporală i.v. o dată la 3 luni

• o doză maximă cumulativă de 140 mg/m^2 suprafaţă corporală

• în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcţiei cardiace, HLG şi funcţiei hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluţiei SM. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant îşi asumă responsabilitatea indicaţiei şi a supravegherii siguranţei şi eficacităţii tratamentului.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 119, cod (L002C): DCI ACIDUM IBANDRONICUM

I. Indicaţii:

• ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg.

- Prevenţia afectării osoase (fracturi patologice, complicaţii osoase care necesită radioterapie sau intervenţii chirurgicale) la pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase.

• ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.

- Prevenţia afectării osoase (fracturi patologice, complicaţii osoase care necesită radioterapie sau intervenţii chirurgicale) la pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

II. Doze şi mod de administrare:

• 6 mg în perfuzie de 250/500 ml (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.

• 50 mg p.o. zilnic.

Dozele administrate trebuiesc corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearence (Erată G&G: clearance) al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.

III. Contraindicaţii:

- Hipocalcemia;
- la pacienţii trataţi cu bisfosfonaţi la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. PRESCRIPTORI

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 120, cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM

I. Indicaţia terapeutică

Fulvestrantum este indicat în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:

- fără tratament anterior cu terapie endocrină (linia 1), sau
- în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluţie sub tratament antiestrogenic (linia a 2-a sau ulterioară).

II. Criterii de includere în tratament

• vârstă ≥ 18 ani

• pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic

• stadiul III sau IV, sau boala avansată loco-regional, metastazată sau recidivată

• examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenţi (ER+)

• status post-menopauzal

• boala avansată loco-regional sau metastazată, fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau

• dovada progresiei bolii, în oricare dintre situaţiile următoare:

- în timpul sau după hormonoterapia adjuvantă, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanţă SAU

- în timpul sau după hormonoterapia cu intenţie paliativă pentru boala avansată loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

• pacienţi cu hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
• pe perioada sarcinii şi alăptării;
• insuficienţă hepatică severă.

IV. Doză şi mod de administrare

Denumire comercială şi formă de prezentare

FULVESTRANTUM (Faslodex) - seringi preumplute ce conţin 250 mg Fulvestrantum în 5 ml soluţie; Excipienţi: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil şi ulei de ricin.

Doza recomandată la femei adulte (inclusiv vârstnice):

Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza iniţială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât să existe beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

Mod de administrare (tehnica):

Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecţii consecutive a 5 ml prin injectare intramusculară lentă (1 - 2 minute/injecţie), câte una în fiecare fesă (suprafaţă gluteală). Trebuie acordată atenţie în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso-gluteală datorită vecinătăţii traiectului nervului sciatic.

Durata tratamentului

Tratamentul cu fulvestrant trebuie să continue atâta timp cât pacientul prezintă beneficiu clinic sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabilă).

Atenţionări speciale:

• Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudenţă la pacientele cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

• Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudenţă la pacientele cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).

• Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudenţă în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.

• Trebuie acordată atenţie în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătăţii traiectului nervului sciatic - risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociată cu locul de administrare.

• Riscul de apariţie a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luată în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.

• Risc potenţial pentru apariţia osteoporozei

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen clinic complet

• Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totală, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalină, LDH, albumina serică - periodic

• Examene imagistice - radiografie pulmonară, ecografie abdominală, ex CT/RMN, elastografie glande mamare şi regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasă - periodic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Fulvestrantum:

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic şi cât va tolera tratamentul.

• **Progresie clinică sau imagistică**, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:
- Apariţia leziunilor noi
- Progresia bolii la nivelul leziunilor ţintă pre-existente

• **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii - deteriorare simptomatică)

• **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate

- **Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%; foarte frecvente)**: greaţa, creşterea valorii AST, ALT, ALP astenie, bufeuri, reacţii la locul injectării, reacţii de hipersensibilitate, erupţii cutanate tranzitorii, artralgii şi dureri musculoscheletale

- **Reacţii adverse frecvente (între 1% şi < 10% incidenţă)**: infecţii ale tractului urinar, anorexie, cefalee, thromboembolism venos (VTE), vărsături, diaree, creşteri ale bilirubinei, durere de spate, reducerea numărului plachetelor sanguine, hemoragii vaginale, neuropatie periferică, sciatică

- **Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţă)**: reacţii anafilactice insuficienţă hepatică, hepatita, creşterea nivelului gama-GT, hemoragie la locul injectării hematom la locul injectării nevralgie

• **Decizia medicului**

• **Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul**

Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicaţii

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia;

b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia.

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia întâi
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. Cancer mamar

I. Indicaţii:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.
- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere:

- scheme terapeutice conţinând taxani şi/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie:
- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă
- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară
- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

C. Cancer bronho-pulmonar

I. Indicaţii
- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:
- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- vârsta > 18 ani

- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

V. Monitorizare:

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

D. Cancer renal

I. Indicaţii

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 10 mg/kg, o dată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

V. Monitorizare:

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

E. Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicaţii

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

a. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi paclitaxel ca tratament de **primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi gemcitabină sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, la **prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial**, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai factorului de creştere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

c. **Bevacizumab**, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în **neoplasmul ovarian epitelial**, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice şi care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alţi inhibitori ai FCEV sau cu terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere, indiferent de indicaţie, prin codul 130 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

a. Pacienţi cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

b. Status de performanţă ECOG 0 - 2

c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definiţiilor expuse mai sus

d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline

b. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab

d. Sarcină/alăptare

e. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

j. Alte afecţiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.

b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină şi gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca

monoterapie, până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.

c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1 - 5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare:

a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creşterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei

c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicaţia de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

I. Indicaţii

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

II. Criterii de includere

a. **Bevacizumab** administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu **carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat**.

b. Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

c. Status de performanţă ECOG 0 - 2

d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat

e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab

c. Sarcină/alăptare

d. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Alte afecţiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină:

b. Doza recomandată de bevacizumab este de **15 mg/kgc**, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

c. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare

a. monitorizarea clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei

c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- perforaţie gastro-intestinală
- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 122, cod (L005C): DCI ACIDUM PAMIDRONICUM

A. ONCOLOGIE

I. Indicaţii:

- Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.
- Tratament de întreţinere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.
- Mielomul multiplu.

II. Doze şi mod de administrare:

- 60 - 90 mg. în perfuzie de 250/500 ml (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2 - 4 ore.
- Dozele administrate trebuiesc corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.
- Nu este indicată la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearence (Erată G&G: clearance) al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicaţii:

- Hipocalcemia;
- la pacienţii trataţi cu bisfosfonaţi la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

B. OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

I. Definiţia afecţiunii

- Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidenţă de 2 cazuri la 20,000 de noi născuţi vii.
- În România nu există o statistică privind incidenţa acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelaţia cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadializarea afecţiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravităţi, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calităţii sau/şi cantităţii de colagent de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase şi predispoziţie la fracturi multiple.

III. Tratamentul este complex şi de preferinţă multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) şi îşi propune:

- să crească rezistenţa mecanică o oaselor,
- să prevină apariţia fracturilor,
- să vindece fracturile existente şi să corijeze diformităţile osoase,
- să menţină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care îşi propune să întărească musculatura şi să îmbunătăţească mobilitatea, prin mijloace blânde, micşorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje, etc ca şi modificarea mediului în care locuieşte pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisphosphonaţi, care prin împiedicarea rezorbţiei osoase măresc masa osoasă şi reduc incidenţa fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile şi corectează diformităţile

IV. Tratamentul cu Bisphosphonaţi

- Cel mai utilizat este **Acidum Pamidronicum,** în administrare ciclică

Criterii de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente şi/sau tasări vertebrale
- diformităţi osoase severe,

- reducerea mobilităţii, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalciurie semnificativă

Criterii de excludere:
- insuficienţă renală,
- sarcină
- deficienţă de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienţei de vit. D.

Dozaj:
- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- adulţi, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doză totală 180 mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe bază:
- DEXA coloană şi şold, efectuată la începutul tratamentului şi apoi anual,
- radiografie AP şi Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului şi apoi la 6 luni,
- evoluţie clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menţine pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doză ne depăşind 12 mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicul specialist ortoped iniţiază tratamentul care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza şi durata indicată de specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 123, cod (L006C): DCI ACIDUM ZOLEDRONICUM

I. Indicaţii:
- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienţi cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

II. Doze şi mod de administrare:
- 4 mg în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute
- Dozele administrate trebuiesc corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.
- Nu este indicată la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearence (Erată G&G: clearance) al creatininei < 30 ml/min)

III. Contraindicaţii:
- Hipocalcemia;
- la pacienţii trataţi cu bisfosfonaţi la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM

A. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicaţii
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu risc mare de recidivă în urma rezecţiei GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.

• Tratamentul pacienţilor adulţi cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice

• Tratament de rechallenge la pacienţii cu GIST-uri maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretrataţi cu imatinib şi sunitinib

II. Criterii de includere

• Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive

- Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)

- Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică) pretratată cu imatinib şi sunitinib

- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:

o dimensiune peste 2 cm şi index mitotic crescut > 5/50HPF

o dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic

o localizare extra-gastrică, cu excepţia tumorilor < 2 cm şi cu index mitotic < 5/50 HP

o marginile chirurgicale microscopic pozitive

o ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenţiei

• Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice

• Vârsta > 18 ani

• Indice de performanţă ECOG 0-2

• Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:

• sarcină/alăptare

• hipersensibilitate cunoscută la medicament

• GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

• **GIST**: 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.

• **DFSP**: 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

• Reacţii adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia

• Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi

• Necomplianţa pacientului

• Decizia pacientului

• Decizia medicului prescriptor

• Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3 - 6 luni

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

B. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE

Indicaţii:

1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

Criterii de includere:

A. La pacienţii adulţi:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

B. La pacienţii copii şi adolescenţi:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

Modalităţi de prescriere:

- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie,** medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;
- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi se recomandă continuarea terapiei cu acelaşi tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;

Tratament:

A. Doze:

1. Pacienţi adulţi:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată şi criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

_____

*) modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. copii şi adolescenţi:

- LMC faza cronică şi faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp şi poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 600 mg);

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

• **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):

- în cazul apariţiei neutropeniei şi trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.

• **Toxicitate nehematologică:**

- reacţie adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.

- Toxicitate hepatică:

o când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN şi concentraţiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN.

o tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

- în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică (uşoară, moderată sau severă) sau cu insuficienţă renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcţie de toleranţă; monitorizare hepatică şi renală

- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecţia cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB

- monitorizarea atentă a pacienţilor cu afecţiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R) şi al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

Întreruperea tratamentului:

- reacţii adverse inacceptabile
- intoleranţa la tratament
- eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

Prescriptori: iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca monoterapie sau în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN, la pacienţii adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.

- indicat în combinaţie cu melfalan şi prednison sau în alte combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN la pacienţii adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

- indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

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

- Tratamentul trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic calificat şi cu experienţă în utilizarea agenţilor chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

MIELOM MULTIPLU (pacienţi netrataţi anterior)

- pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice:

• Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
• Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

- pacienţi eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice (terapie de inducţie)

• Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament,
• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
• Pot fi administrate până la 4 - 6 cicluri din acest tratament asociat.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internaţional Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriţi sunt (adaptat fiecărei situaţii în parte):
- nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),
- serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
- leziunile osoase prin imagistică,
- determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
- plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
- cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare şi/sau imunohistochimie.

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 imunohistochmie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore.
	Dacă 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 reflectă 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.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilităţii la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi
- în cazul insuficientei hepatice severe.

VI. REACŢII ADVERSE

- Infecţii şi infestări:
• foarte frecvente: herpes zoster,
• frecvente: pneumonie, bronşită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice şi limfatice:
• foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
• frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
• foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
• frecvente: ameţeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări qastro-intestinale (Erată G&G: gastro-intestinale):
• foarte frecvente: vărsături, diaree, greaţă, constipaţie,
• frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulenţă, distensie abdominală, sughiţ, ulceraţii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:
• foarte frecvente: erupţii cutanate,
• frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupţii cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudoraţie, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂŢI

- Pacienţii cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbidităţile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic nonhematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reiniţiat.

VIII. PRESCRIPTORI:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original şi biosimilar)

I. Indicaţii:

1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV
3. Leucemia limfatică cronică CD20+

4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

II. Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+

a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like.**

b. tratament de linia a 2-a şi linii subsecvente, în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN

2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV:

a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie

b. chimiorezistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie

c. care a recidivat ≥ 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie

3. Leucemia limfatică cronică CD20+

a. netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie

b. pacienţi adulţi care au primit anterior cel puţin un tratament - în asociere cu venetoclax

4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL etc.)

a. tratament de linia 1, a 2-a şi linii subsecvente, în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN

5. Terapie de menţinere (administrat la 2 - 3 luni, timp de 2 ani):

a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducţie

b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducţie

Criterii de excludere:

1. Infecţii severe, active

2. Hepatita cronică VHB+ active

3. Hipersensibilitate la substanţa activă, la proteinele de şoarece sau la excipienţii din compoziţia produsului.

4. Pacienţi sever imunocompromişi.

Metode de diagnostic:

- hemoleucograma + formula leucocitară
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduvă prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia -** de cele mai multe ori ganglionară - urmată de **examenul histopatologic şi imunohistochimic** permite încadrarea limfoproliferării în categoria malignităţilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) şi forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel şi diagnosticul diferenţial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum şi alte cauze de adenopatii.

---

*) De reţinut, diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie în flux sunt obligatorii.

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcţia renală, funcţia hepatică
- **examenele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- testele citogenetice şi de biologie molecular (Erată G&G: moleculară) aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului cu rituximab (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatita activă trebuiesc excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluate şi să primească acordul specialistului hepatolog.

III. Tratament:

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

a. 375 mg/m^2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau

b. 375 mg/m^2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a primului ciclu, urmată în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata în doza fixa de 1400 mg în ziua 1 a fiecărui ciclu - total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie - 375 mg/m^2/săptămâna - administrare intravenoasă X 4 săptămâni

C. LLC:

a. asociat cu chimioterapie = 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

b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata în doza fixa 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

c. în asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) şi a primit doza zilnica recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmată în ziua 1 a ciclurilor 2 - 6 de o doza de 500 mg/m^2 administrare intravenoasă rituximabul se opreşte după ciclul 6.

Venetoclax trebuie administrat în doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni începând din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

D. Tratament de menţinere:

a. 375 mg/m^2 administrare intravenoasă la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicaţii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicaţii)

b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicaţii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicaţii)

Monitorizarea tratamentului:

- Monitorizare hematologică
- Pacienţii trebuiesc monitorizaţi la intervale regulate din punct de vedere neurologic (apariţia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalării leucoencefalopatiei multifocale progresive; dacă se depistează astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afecţiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atentă cardiologică la pacienţii cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică
- Monitorizare hepatică - risc de reactivare a hepatitei VHB+

IV. Întreruperea tratamentului:

a. progresia bolii sub tratament şi pierderea beneficiului clinic

b. toxicitate inacceptabila

c. reactivare hepatita B

d. apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresive

e. infecţii severe, active.

V. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 127, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM

I. Indicaţia terapeutică: Trombocitemia esenţială

II. Criterii de includere în tratament

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esenţială.

Decizie individualizată în funcţie de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică şi anamneză, viteză de creştere a numărului de trombocite după diagnostic, afecţiuni concomitente şi factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboză şi embolism:

a. Vârsta peste 60 de ani

b. Antecedente trombohemoragice

c. Numărul plachetelor (peste 1000 X 10^9/L)

d. Factorii adiţionali de risc: trombofilia moştenită (deficienţe de proteine C şi S, mutaţia Leiden a FV, deficienţă antitrombină etc.). Nivelurile foarte crescute ale FII şi FVIII, ca şi nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alţi factori de risc recunoscuţi includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecţii sistemice, afecţiuni maligne adiţionale, intervenţii chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienţii medicamentului
- insuficienţă hepatică moderată sau severă
- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- afecţiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistenţă terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

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

Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână şi doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5 mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărţită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub 400 x 10^9/L) la pacienţii cu risc crescut cu indicaţie pentru agenţi tromboreductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adiţional. La pacienţii cu risc scăzut fără factori adiţionali trombofilici (indicaţia pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub 600 x 10/L pare satisfăcător.

Tratamentul de menţinere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menţine toată viaţa.

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

- Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.
- Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mmc sau scădere de 50%).
- După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.
- Precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QT.
- Monitorizare hepato-renală.
- Se recomandă precauţie în utilizarea la copii şi adolescenţi.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranţa/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacţii adverse
- Eşec terapeutic

VIII. Prescriptori: medici hematologi şi oncologi, după caz

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 128, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B

A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane UI/mp, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienţii care au fost, cât şi pentru cei care nu au fost supuşi splenectomiei.
- La majoritatea pacienţilor cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu Interferon alfa 2b.
- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină) poate necesita şase luni sau mai mult.
- Dacă boala nu prezintă o evoluţie rapidă sau dacă nu se manifestă o intolerantă severă, trebuie menţinută această schemă de tratament.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

• Reacţii adverse:

o întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;
- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);
- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• **Co-morbidităţi:**

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi

B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie mieloidă cronică

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienţilor adulţi cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de Interferon alfa 2b este de 4 până la 5 milioane UI/mp, administrate zilnic, subcutanat.

- S-a demonstrat că unii pacienţi obţin un beneficiu în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/mp, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).

- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menţine remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b (4 - 5 milioane UI/mp şi zi).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

• Reacţii adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi:

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

Non-responder:

• Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puţin o remisie hematologică parţială sau o citoreducţie relevantă din punct de vedere clinic.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

C. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Limfom folicular

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducţie, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cei puţin una dintre următoarele caracteristici:

• masă tumorală mare (> 7 cm),

• apariţia unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),

• simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38º C, timp de peste opt zile sau transpiraţii nocturne),

• splenomegalie depăşind zona ombilicului,

• obstrucţie majoră a organelor sau sindrom de compresie,

• afectare orbitală sau epidurală,

• efuziune seroasă sau leucemie.

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

- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

• Reacţii adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;
- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);
- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi:

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă Q prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

D. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Mielom multiplu

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Ca terapie de întreţinere, la pacienţii la care s-a obţinut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei iniţiale de inducţie, reinducţie şi/sau postautotransplant de celule stem hematopoietice.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: Terapie de întreţinere: La pacienţii care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia iniţială de inducţie, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

• Reacţii adverse:

o întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;
- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);
- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi:

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI - Medicii Hematologi, Oncologi

E. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esenţială (ET) şi mielofibroza primara (PMF))

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:

- Diagnosticul se stabileşte conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaţionale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 şi linia a-2 a
- Trombocitemia esenţială - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 şi linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS - International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecţionate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranţă/rezistenţă la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienţi tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

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

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămână cu posibilitatea creşterii la 15 MU X3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

• Reacţii adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

- afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativa de suicid,
- reacţii de hipersensibilitate acută(urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).

o În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

o Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

o O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

o Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

• Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodica neuropsihiatrică a pacienţilor.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

F. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Melanom Malign

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII

- Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: MB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienţii care după intervenţia chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurenţă sistemică, de exemplu pacienţii cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecţiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncţie renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie şi/sau funcţie compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienţi care sunt sau au fost trataţi recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor
- Afecţiune tiroidiană preexistentă, cu excepţia cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convenţional

- Existenţa sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideaţie suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mmc (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- Intoleranţa persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienţii cu hepatită cronică
- Afecţiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

V. TRATAMENT

- Terapie de inducţie: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;
- Tratament de întreţinere, 10 milioane UI/mp subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.
- Alternativa de tratament - regimul cu doze medii/mici (pentru pacienţii cu toleranţă dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/mp, 3 zile pe săptămână.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Testele hematologice standard şi analizele de biochimie a sângelui (numărul total şi diferenţiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliţi, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică şi creatinină serică) trebuie efectuate la toţi pacienţii înainte şi apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducţie a terapiei şi lunar în timpul fazei de întreţinere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte şi în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienţii cu tulburări cardiace preexistente şi/sau care sunt în stadii avansate de cancer Înainte de iniţierea tratamentului, la toţi pacienţii trebuie efectuat un examen oftalmologie

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

VII. RELUAREA TRATAMENT

- După remiterea reacţiei adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

IX. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

G. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Tumoră carcinoidă

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII

Tumoră carcinoidă

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice şi cu sindrom carcinoid

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

- Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienţii cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

• Reacţii adverse

- Întrerupere tratament în caz de afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidităţi

- Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare

o Non-responder NA

o Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NA

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti oncologie medicală

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM</u>

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE

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

IV. TRATAMENT

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

Doze

Administrare în monoterapie - 100 mg/m^2 suprafaţă corporală în zilele 1 şi 2, la intervale de 4 săptămâni

Mod de administrare

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

Ajustarea dozelor

• **Toxicitate hematologică**

- Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor şi/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl; tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la > 4000/µl, iar numărul de trombocite a ajuns la valori > 100000/µl.
- Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite şi trombocite este atinsă după 14 - 20 zile, cu regenerare după 3 - 5 săptămâni.
- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.

• **Toxicitate non-hematologică**

- Reducerea dozei trebuie făcută în funcţie de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) din ciclul precedent.
- În caz de toxicitate gradul 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%.
- În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului.
- **insuficienţa hepatică**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
- **insuficienţă renală**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut
- Pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 şi 2 a ciclului respectiv de tratament.

V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

• **Mielosupresie.**

- În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei şi neutrofilelor, cel puţin săptămânal.
- Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/µl şi/sau trombocite > 100000/µl.

• **Infecţii.**

- Pacienţii cu neutropenie şi/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuşi la infecţii, unele grave şi chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VVZ) şi citomegalovirusul (CMV)]
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a tratamentului pentru semne şi simptome respiratorii şi sfătuiţi să raporteze cu promptitudine apariţia semnelor de infecţie (febră sau simptome respiratorii, etc.).

• **Reactivarea hepatitei B.**

- Reactivarea hepatitei B la pacienţii purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficienţă hepatică acută sau au avut un efect letal.
- Pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia cu VHB înainte de iniţierea tratamentului;
- Pacienţii cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) şi pacienţii care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecţiei cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultaţi de specialişti în boli hepatice şi în tratamentul hepatitei B.

- Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB, pe toată durata tratamentului şi timp de mai multe luni după terminarea acestuia.

• **Reacţii cutanate.**

- Pot apărea erupţii cutanate tranzitorii, reacţii toxice cutanate şi exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.
- Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.
- Reacţiile cutanate pot fi progresive şi pot creşte ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.
- Dacă reacţiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.
- În cazul reacţiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

• **Pacienţi cu tulburări cardiace.**

- În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentraţia potasiului seric; când valoarea K+ < 3,5 mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu şi trebuie efectuată ECG.

• **Sindromul de liză tumorală (SLT).**

- Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină şi, fără intervenţie terapeutică, poate duce la insuficienţă renală acută şi deces.
- Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentraţiilor de potasiu şi acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol şi rasburicaza).
- Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină şi alopurinol.

• **Anafilaxie.**

- În general, simptomele sunt uşoare (febră, frisoane, prurit şi erupţii cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacţii anafilactice şi anafilactoide severe.
- Pacienţii trebuie întrebaţi despre simptome sugestive ale reacţiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.
- La pacienţii care au prezentat anterior reacţii adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacţiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi.
- Pacienţii care au prezentat reacţii de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retrataţi.

• **Contracepţie.**

- Clorhidratul de bendamustină este teratogen şi mutagen.
- Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.
- Pacienţii de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul şi până la 6 luni după tratament. Aceştia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potenţialului de apariţie a infertilităţii ireversibile.

• **Interacţiuni medicamentoase**

- Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potenţa efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei şi/sau al medicamentelor administrate concomitent.
- Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanţă al pacientului sau care diminuează funcţia medulară.
- Asocierea bendamustinei cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
- Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, şi creşte riscul de infecţie, care poate duce la deces. Acest risc este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.
- Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) existând un potenţial de interacţiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacină, aciclovir şi cimetidină.

• **Sarcina.**

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

• **Fertilitatea.**

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace atât înainte, cât şi în timpul tratamentului cu bendamustină.
- Bărbaţii care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiţi să nu conceapă un copil în timpul tratamentului şi timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilităţii apariţiei infertilităţii ireversibile, înainte de iniţierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.

• **Alăptarea.**

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

VI. REACŢII ADVERSE

Cele mai frecvente reacţii adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:
- reacţii adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),
- reacţii de toxicitate dermatologică (reacţii alergice),
- simptome constituţionale (febră),
- simptome gastro-intestinale (greaţă, vărsături).

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

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

Pe parcursul tratamentului:
• examen clinic:
• semne şi simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:
- febră
- sindrom hemoragic
- semne şi simptome respiratorii
- erupţii cutanate,
- greţuri, vărsături
- icter, etc

• hemoleucograma cu formula leucocitară
• probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
• antigene hepatice - periodic la indicaţia medicului
• probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
• potasiu seric
• ex. imagistice - la indicaţia medicului
• ECG - la indicaţia medicului

VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficienţa tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):
- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei - şi

- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

IX. PRESCRIPTORI

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

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

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- leucemia limfoblastică acută (LLA)

II. INDICAŢIE

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

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

Copii şi adolescenţi:

- Doza recomandată este de 52 mg/mp de suprafaţă corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.
- Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, NAN ≥ 75 x 10^9/l) şi revenirea la normal a funcţiei organelor.
- Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienţii care prezintă toxicitate semnificativă

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape la pacienţii care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă şi numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienţii care dezvoltă episoade de citopenie.
- Funcţia renală şi hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ şi după tratament.
- Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creştere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.
- Statusul funcţiei respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor şi greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum şi imediat după încheierea ei.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE:

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

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

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

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

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

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

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

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

Mod de administrare:

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

Ajustarea dozelor:

- Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).
- Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicităţi, inclusiv toxicitatea hematologică.
- Numărul de pacienţi cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit faţă de pacienţii mai tineri.
- Nelarabina nu a fost studiată la pacienţi cu insuficienţă renală sau cu insuficienţă hepatică.

Perioada de tratament

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

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)

- Se recomandă ca pacienţii care primesc tratament cu nelarabină să fie observaţi atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.
- Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.
- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienţii cu insuficienţă renală trebuie atent monitorizaţi pentru apariţia reacţiilor toxice.
- Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienţilor cu risc de sindrom de liză tumorală.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Eficienţa terapiei se evaluează până la:

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

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt:

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

IV. PRESCRIPTORI

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

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

I. Indicaţie:

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

II. Criterii de includere:

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

III. Criterii de excludere de la tratament:

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

IV. Tratament:

A. Dozare şi mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obţine răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeşte timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) şi creşte calitatea vieţii.

Doza iniţială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toţi pacienţii, indiferent de valorile iniţiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m²** de suprafaţă corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză** de **21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienţilor trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicaţie împotriva greţurilor şi a vărsăturilor.

B. Durata tratamentului:

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

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

C. Monitorizarea tratamentului:

a. Înaintea iniţierii tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:

- **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului şi ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului şi toxicităţii, dar cel puţin înaintea fiecărui ciclu

terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.

- **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament şi pe durata tratamentului este necesară la pacienţii cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.

- **funcţia hepatică**
- **funcţia renală**
- **semnele şi simptomele de hemoragie** (gastrointestinală şi intracraniană) trebuie monitorizate la pacienţi, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

b. Investigaţii pe parcursul tratamentului

- **hematologie - sânge periferic**
- hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicaţie)
- tablou sanguin - la sfârşitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicaţie
- **hematologie - măduvă osoasă**
- aspirat medular - la sfârşitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaşti) pentru evaluarea răspunsului
- **biochimie**
- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **hemostază** - la indicaţie
- **imagistică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicaţie
- **bacteriologie**
- hemoculturi - ascensiune febrilă > 37,8° C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3° C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicaţie
- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârşitul tratamentului de inducţie

- **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice şi medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - în caz că există un marker iniţial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârşitul tratamentului

- **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - dacă există un marker iniţial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare şi pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

D. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

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

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

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

E. Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienţii trataţi cu azacitidina. La pacienţii care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt şi trebuie iniţiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienţii cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacţii grave de hipersensibilitate. În cazul **reacţiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat şi se va iniţia un tratament simptomatic adecvat.

F. Prescriptori

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

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

I. INDICAŢII: **leucemie acută mieloidă**

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienţi adulţi, nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) - care nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienţi.
- insuficienţă cardiacă congestivă severă
- boală cardiacă instabilă clinic

IV. TRATAMENT- Doze şi mod de administrare:

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

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia şi reacţiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia şi neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum şi reluarea acestuia după stabilizarea reacţiilor adverse
- Monitorizarea funcţiei hepatice şi renale

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

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

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)

INDICAŢIE: neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior.

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

I. CRITERII DE INCLUDERE:

• Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)

• Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicaţie pentru unele dintre acestea:

- chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
- terapie ţintită molecular: inhibitori EGFR şi terapie antiangiogenică.

• Vârsta > 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

---

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

II. CRITERII DE EXCLUDERE:

• Insuficienţă renală severă

• Insuficienţă hepatică moderată sau severă

• Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

III. TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulţi este de 35 mg/m^2/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 şi în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Doza se calculează în funcţie de suprafaţa corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depăşească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

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

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)

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

Mod de administrare

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineaţă şi de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranţei şi tolerabilităţii individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m^2 de două ori pe zi. După scădere, creşterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariţiei toxicităţii hematologice şi/sau non-hematologice, pacienţii trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare şi scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 şi 4.

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

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluarea[a])
Neutrofile	< 0,5 x 10^9/l	≥ 1,5 x 10^9/l
Trombocite	< 50 x 10^9/l	≥ 75 x 10^9/l

a) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toţi pacienţii, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariţie a reacţiilor adverse hematologice şi non-hematologice

Reacţie adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
• Neutropenie febrilă • CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4 (< 0,5 x 10^9/l) sau trombocitopenie (< 25 x 10^9/l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament • CTCAE*) Reacţii adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepţia greţurilor şi/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	• Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referinţă. • La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m^2/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4). • Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m^2/doză, administrată de două ori pe zi. • Nu creşteţi doza după ce aceasta a fost redusă.

*) Criterii utilizate pentru terminologia reacţiilor adverse.

Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)

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

[a]) Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienţii trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineaţa şi 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Insuficienţă renală uşoară (CrCl între 60 şi 89 ml/min) sau insuficienţă renală moderată (CrCl între 30 şi 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

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

Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru aceşti pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Insuficienţă hepatică uşoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.

Insuficienţă hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată sau severă (Grupele C şi D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidenţă mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea şi siguranţa la pacienţi cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliţii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

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

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Statusul hematologic complet trebuie obţinut anterior iniţierii terapiei, precum şi un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicităţii.

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

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

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creştere a incidenţei toxicităţii gastro-intestinale, incluzând greaţă, vărsături şi diaree.

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

Insuficienţă renală

Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [CrCl] < 30 ml/min sau, respectiv, necesitatea dializei), deoarece DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu a fost studiat la această categorie de pacienţi.

Pacienţii cu insuficienţă renală moderată (CrCl = 30 - 59 ml/min) au avut o incidenţă mai mare (definită ca o diferenţă de cel puţin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave şi a întârzierii administrării şi reducerii dozelor, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficienţă renală uşoară (CrCl = 60 - 89 ml/min). În plus, la pacienţii cu insuficienţă renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină şi tipiracil, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală sau cu pacienţii cu insuficienţă renală uşoară. Pacienţii cu insuficienţă renală moderată trebuie monitorizaţi frecvent din punct de vedere al toxicităţii hematologice.

Insuficienţă hepatică

Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată sau severă (Grupele C şi D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 LSN) deoarece o incidenţă mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

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

Intoleranţa la lactoză

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) conţine lactoză. Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficienţă de Lapp-lactază sau malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

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

I. Indicaţie

CABAZITAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior după o schemă de tratament conţinând docetaxel.

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alţi taxani sau la polisorbat 80 sau la oricare dintre excipienţi.
2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm^3.
3. Insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

IV. Mod administrare

Utilizarea CABAZITAXELUM trebuie efectuată numai în unităţi specializate în administrarea medicamentelor citotoxice şi numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilităţi şi echipamente pentru tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială şi bronhospasmul.

Premedicaţie

Premedicaţia recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puţin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului CABAZITAXELUM, cu următoarele

medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul şi severitatea reacţiilor de hipersensibilitate:

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

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

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

Doze

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

Ajustarea dozelor - conform informaţiilor din RCP.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic.

Riscul de neutropenie:

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

Pacienţilor trataţi cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociaţiei Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) şi/sau ghidurilor instituţionale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicaţiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienţii cu factori de risc crescut (vârsta > 65 ani, status de performanţă slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutriţional deficitar sau alte comorbidităţi grave) care îi predispun la un risc crescut de complicaţii ale neutropeniei prelungite.

V. Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudenţă şi sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranţei, trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m².

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

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

Pacienţi cu insuficienţă renală

Cabazitaxelul este excretat în proporţie foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, care nu necesită şedinţe de hemodializă. Pacienţii care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ClCR < 15 ml/min şi 1,73 m²) trebuie trataţi cu precauţie şi monitorizaţi cu atenţie pe parcursul tratamentului.

Vârstnici

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

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

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

Copii şi adolescenţi

Cabazitaxel nu prezintă indicaţie relevantă la copii şi adolescenţi. Siguranţa şi eficacitatea cabazitaxel la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite

VI. Monitorizare

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

VII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

I. Indicaţii:

a) Tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcoame de ţesuturi moi în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;

b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

II. Criterii de includere:

a) Liposarcoame şi leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eşecul tratamentului cu antracicline şi ifosfamida SAU carcinom ovarian recidivat, sensibil la platină

b) Vârstă > 18 ani

c) Valori ale constantelor biologice în parametrii corespunzători (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere:

a) Alte tipuri de sarcoame de părţi moi (cu excepţia celor precizate mai sus)

b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antracicline

c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.

d) Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

e) Alăptare

f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

IV. Posologie

a) Sarcoame de ţesuturi moi: 1,5 mg/m^2 suprafaţă corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni

b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m^2 suprafaţă corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m^2), la 3 săptămâni.

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

V. Monitorizare

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

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

a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile

b) Trombocitopenie sub 25.000/mm^3

c) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN

d) Creşterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21

e) Orice reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (greaţă, vărsături, astenie, etc.)

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

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

Reescaladarea dozei nu este permisă.

Atenţionări:

- Insuficienţa hepatică
- Insuficienţa renală
- Neutropenia şi trombocitopenia
- Greaţă şi vărsături
- Rabdomioliza şi creşterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice
- Reacţii la locul de injectare
- Reacţii alergice
- Disfuncţia cardiacă (monitorizare FEVS)
- Alte reacţii

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului:

1. Progresia bolii
2. Deces
3. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile
4. Decizia medicului.
5. Decizia pacientului.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti de oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137, cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM

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, arteriale, capilare şi venule şi asociate cu prezenţa de anticorpi circulanţi antineutrophil 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 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, ceea ce defineşte mai bine grupe omogene de pacienţi decât elementele clinico-patologice prezentate şi lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (XANCA), 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 imaging evocatoare pentru diagnosticul pozitiv al acestui grup de boli. Biopsia tisulară (renală, pulmonară, tisulară, sinusală) cu identificarea vasculitei 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 ≤ 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 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).

"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 în terapia de inducţie 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

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX 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 (pulmonară, renală, cutanată, sinuzală etc.) cu prezenţa de vasculită 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 $\geq$ 3.

4. asociate cu una dintre următoarele condiţii:

- 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 pretratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;

• cistită şi obstrucţie a tractului urinar;

sau

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

sau

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

sau

- antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

- 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 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. 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 (1000 mg/zi), 1 - 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la 5 mg/zi la 5 luni şi renunţarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "ţintei" terapiei de inducţie a remisiunii.

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

III.2.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM active sever

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face astfel:

- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX
- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX
- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX

• Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX 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.2.5. Contraindicaţii şi criterii de excludere a rituximabului 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 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 se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX. Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleaşi criterii de protocol ca şi medicul prescriptor care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu RTX.

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 - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absenţa pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficienţa cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamaţie glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere înceţoşată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria > 1+ - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 - 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 - 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearence-ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavităţi - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronşică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficienţă respiratorie	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

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

- pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihypertensive	

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 2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavităţi, infiltrate fixe 3. Ulcere orale sau secreţii nazale (purulente sau sanghinolente) 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%.

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

Cancer colorectal

I. Indicaţii

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

• în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.

• în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienţii la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)

• ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

• în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.

• în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienţii la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament

• ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan

- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
- radioterapie externă terminată cu mai puţin de 14 zile în urmă sau persistenţa toxicităţilor determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutaţii RAS prezente

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcină/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat şi/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

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

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 139, cod (L01XC10): DCI OFATUMUMAB</u>

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia Limfatică Cronică (LLC)

II. INDICAŢII TERAPEUTICE

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

III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaţionale cu boală activă care necesită tratament; boală activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit:

a. insuficienţa medulară progresivă (dezvoltare/agravare anemie şi/sau trombocitopenie)
b. splenomegalie masivă (> 6 cm sub rebordul costal)/progresivă/simptomatică
c. limfadenopatie masivă (> 10 cm în diametrul cel mai mare)/progresivă/simptomatică
d. limfocitoza progresivă cu creştere > 50% în 2 luni sau timp de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni
e. Oricare dintre următoarele simptome:
- scădere ponderală ≥ 10% în ultimele 6 luni
- status de performanţă ECOG ≥ 2 (incapabil de muncă sau de a desfăşura activităţi uzuale)
- Febra > 38º cu durata de ≥ 2 săptămâni fără dovadă de infecţie
- Transpiraţii nocturne cu durata de > 1 lună fără dovadă de infecţie

2. Leucemie limfatică cronică:

a. netratat anterior
b. ineligibilă pentru tratamentul pe bază de fludarabină datorită comorbidităţilor

3. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabina şi Alemtuzumab,
4. Leucemie limfatică cronică recidivată
5. Vârsta peste 18 ani

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

Infecţii severe, active:

1. Hepatita cronică VHB + activă

2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ŞI EVALUARE RISC:

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

VI. TRATAMENT

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

Premedicaţie

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

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

Doze:

LLC netratată anterior:

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

LLC refractară

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

LLC recidivantă

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

Mod de administrare:

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă şi trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluţia pentru perfuzie se obţine prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) şi trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei iniţiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacţii rata de perfuzie va creşte (dublare) la fiecare 30 minute până

la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore şi 30 min.

- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/ora cu o creştere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.

- Reacţii adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.

• În cazul unor reacţii adverse uşoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă şi reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea iniţială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariţia reacţiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de iniţiere a perfuziei. Se poate continua creşterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

• În cazul unei reacţii adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă şi reiniţiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creşterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare:

- Evaluare preterapeutică

• Verificarea diagnosticului

• Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezenţa/absenţa semne B, hemograma completă

• înregistrare status performanţă (ECOG)

• hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

• alte analize de biochimie, funcţie renală, hepatică şi ionograma

• teste virale - AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV

• opţional, deleţia 17/mutaţie p53

• evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.

- Evaluare risc apariţie sindrom de liza tumorală cu prevenţia şi tratarea acestuia

- Monitorizare hemoleucograma: a fost semnalată apariţia neutropeniei prelungite şi a neutropeniei cu debut întârziat.

- Toţi pacienţii trebuie să fie verificaţi pentru semne de infecţie cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs şi anticorpilor anti-HBc înainte de iniţierea tratamentului cu Ofatumumab.

• În cazul pacienţilor cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecţioase pentru supravegherea şi iniţierea terapiei antivirale pentru VHB.

• Pacienţii cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB trebuie monitorizaţi pentru semnele clinice şi de laborator ale infecţiei cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab şi timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.

- Pacienţii cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizaţi atent.

Modificări de doze:

• toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficienţă renală uşoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min

• toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

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

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienţi.

- Reacţii severe şi recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.

- Suspiciunea de leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Reactivarea hepatitei B în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariţia de aritmii cardiace grave sau care pun viaţa pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

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

Indicaţie: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)

I. Indicaţii:

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

II. Criterii de includere

• pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani sau peste

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic

• Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)

• Status de 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)

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

• Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunităţii, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru ipilimumab*) (*) vezi observaţia de mai jos)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*) (*) vezi observaţia de mai jos)

• Insuficienţă hepatică severă*) (*) vezi observaţia de mai jos)

• Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*) (*) vezi observaţia de mai jos)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*) (*) vezi observaţia de mai jos)

---

*) **Observaţie:** pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă. Ipilimumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

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

Regimul de inducţie recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienţilor trebuie să li se administreze regimul complet de inducţie (4 doze) în funcţie de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducţie.

Testele funcţiei hepatice (TFH) şi testele funcţiei tiroidiene trebuie evaluate la momentul iniţial şi înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacţii adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun poate necesita reţinerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab şi iniţierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare.

Nu se recomandă reducerea dozelor.

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

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

Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

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

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcţie de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducţie. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la intervale de 8 - 16 săptămâni, în funcţie de decizia medicului curant.

• Pentru a confirma etiologia, reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Evoluţia bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepţia cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (apariţia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament şi care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boală existente)

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

• Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

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

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

Indicaţie: Carcinomul renal avansat

I. Indicaţii:

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

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

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu ***vârsta*** mai mare de 18 ani

• Diagnostic de ***carcinom cu celule renale clare***, confirmat histologic, ***stadiul avansat*** (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)

• Pacienţi cu ***prognostic intermediar/nefavorabil*** care prezintă cel puţin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorţiul Internaţional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):

1. mai puţin de un an de la diagnosticul iniţial al carcinomului renal,
2. status de performanţă alterat - scor Karnofsky mai mic de 80%,
3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

Este permisă 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 doza de întreţinere* (*) vezi observaţia de mai jos).

_____

*) **Observaţie**:

Pentru pacienţii care prezintă următoarele condiţii asociate/ale afecţiunii oncologice: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă*, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi pacienţi în aceste studii clinice. ***Asocierea nivolumab cu ipilimumab*** nu se recomandă a fi utilizată la pacienţii care prezintă condiţiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienţii cu***: boală interstiţială pulmonară simptomatică, insuficienţă hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison* (reprezintă **contraindicaţii relative** pentru acest protocol terapeutic - fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).

Prezenţa unei afecţiuni autoimune cu evoluţie lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecţiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesita tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicaţie pentru asocierea celor două medicamente.

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacientă însărcinată sau care alăptează

• Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecţiunii oncologice*** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigaţie imagistică de referinţă pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii tratamentului. ***Sunt premise excepţii justificate***.

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică şi/sau alţi parametri, în funcţie de decizia medicului curant (acesta - *medicul curant, va stabili ce investigaţii biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- *În prima etapă* a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (***etapa de inducţie*** - primele 4 secvenţe, administrate la interval de 3 săptămâni):

• ***nivolumab 3 mg/kg***, perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***;

• ***ipilimumab 1 mg/kg*** perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***

- *În etapa a doua* a regimului terapeutic va fi administrat ***doar nivolumab în*** monoterapie (***etapa de întreţinere***), prima doză de nivolumab trebuie administrată:

• la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 240 mg**, administrată intravenos ***în 30 minute***, la fiecare ***2 săptămâni***;

- **SAU**

• la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos ***în 60 minute***, la fiecare ***4 săptămâni***

- Pacienţilor trebuie să li se administreze regimul complet de inducţie (4 doze) în funcţie de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. ***Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducţie***.

- Testele funcţiei hepatice şi testele funcţiei tiroidiene trebuie evaluate la momentul iniţial şi înaintea fiecărei doze de combinaţie. În plus, orice semne sau simptome de reacţii adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.

- Nu se recomandă reducerea dozelor.

- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesara de ***metilprednisolon,*** administrat intravenos, este de ***1 - 4 mg/kgc***, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga ***terapie specifica fiecărui tip de efect secundar***: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasa, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc

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

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În urma administrării ***nivolumab în asociere cu ipilimumab*** cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupţiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greaţa (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%),

scăderea apetitului alimentar (14%), febră (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost uşoare până la moderate (grad 1 sau 2).

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcţie de decizia medicului curant. ***Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducţie***. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuata la un interval apreciat ca fiind ***optim şi posibil de realizat de către medicul curant***.

• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă ***consulturi interdisciplinare***, în funcţie de tipul toxicităţii.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece ***o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment***, în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• ***Evoluţia bolii*** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepţia cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (apariţia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament şi care sunt, foarte probabil, cauzate de afecţiunea oncologică)

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

• ***Decizia medicului sau a pacientului***

VIII. Prescriptori

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

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

I. INDICAŢII TERAPEUTICE:

- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)

- Tratamentul pacienţilor **adulţi** cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:**

• **după transplant** de celule stem autologe (TCSA) sau

• **după cel puţin două tratamente** anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament

- Tratamentul pacienţilor **adulţi** cu **LH CD30+** care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.**

- Tratamentul pacienţilor **adulţi** cu **limfom anaplastic cu celule mari sistemic** (LACMs), **recidivat sau refractar.**

- Tratamentul pacienţilor **adulţi** cu **limfom cutanat cu celule T CD30+** (LCCT) **după cel puţin 1 tratament sistemic anterior.**

II. DIAGNOSTIC:

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

• **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezenţa **celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS)** reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce **detecţia de celule limfocitare predominante** (LP - care **exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30**) este necesară pentru diagnosticul **NLPHL**.

Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor **investigaţii paraclinice şi de laborator obligatorii**, necesare indicaţiei terapeutice:

- **computer tomografie** al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);
- **tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă** (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi şi ca stadializare (în funcţie de accesibilitate)
- datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune **biopsia de măduvă osoasă**;
- **hemograma, proteina C reactiva, fosfataza alcalină serică, lactat dehidrogenază, enzimele hepatice şi albumina**, sunt obligatorii;
- testări privind prezenţa **virusurilor hepatice B, C şi HIV** sunt obligatorii (nivel de evidenţă II - III, grad de recomandare A);
- **stadializarea** se realizează conform **clasificării Ann Arbor** în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);
- testarea **funcţiilor cardiace şi pulmonare** anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
- chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent **fertilitatea**, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

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

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

III. CRITERII DE INCLUDERE:

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

• **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar,**

- **după TCSA** (transplant de celule stem autologe),
- **după cel puţin două tratamente** anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament

• Pacienţi **adulţi** cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**

- pacienţii care nu au obţinut remisiunea completă după terapia de prima linie
- pacienţii care au recăzut sub 12 luni de la obţinerea răspunsului complet la terapia de prima linie
- pacienţii care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).

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

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

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- **hipersensibilitate** la Brentuximab vedotin;
- **administrarea concomitentă de bleomicină** şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară

V. TRATAMENT:

DOZE:

• **LH netratat anterior**

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] şi dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Profilaxia primară cu factor de creştere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toţi pacienţii cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.

• **LH recidivat sau refractar**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.

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

• **LH cu risc de recidivă sau progresie**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Tratamentul cu ADCETRIS trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

• **LACMs recidivat sau refractar**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

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

• **LCCT**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.

- Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.

- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să între 100 kg.

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

<u>Ajustări ale dozei</u>

• Doza trebuie administrată cu **întârziere dacă se manifestă neutropenie** în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/mm^3; < LIN -1,5 x 10^9/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm^3; < 1,5 -1,0 x 10^9/l);

- se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm^3; < 1,0 - 0,5 x 10^9/l) sau 4 (< 500/mm^3; < 0,5 x 10^9/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.

• LIN = limita inferioară a valorilor normalului

• **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);

- se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);

- se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

DURATA TRATAMENTULUI:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

- La pacienţii cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)

- La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.

- Pacienţilor cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Pacienţii trebuie **monitorizaţi cu atenţie** pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia **leucoencefalopatiei multifocale progresive** (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.

- Monitorizarea funcţiei pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opţiunea de a menţine doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării şi până la îmbunătăţirea simptomelor.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.

- Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală

- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)

- Monitorizarea funcţiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.

- Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporală crescut.

- Atenţie în cazul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;

- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.

- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

OPRIREA TRATAMENTULUI cu Brentuximab vedotin:

- **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicităţii majore** sau **progresiei de boală** (lipsă răspuns);

VI. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală

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

II. Indicaţie

A. Cancer mamar incipient - Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab şi chimioterapie pentru:

• Tratament neoadjuvant la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurenţă

• Tratament adjuvant la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurenţă

B. Prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

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

III. Criterii de includere:

- pacienţi cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanţă ECOG 0 - 2;
- pacienţi cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu incipient (în situaţie neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurenţă*)
- stadiu avansat local sau inflamator (în situaţie neoadjuvantă**)
- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau ţintit anti-HER2
- FEVS ≥ 50%.

---

*) În cazul tratamentului adjuvant, pacienţii cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflaţi la risc înalt de recurenţă sunt definiţi cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonali negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să ţină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonali şi de afectarea ganglionară.

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

IV. Criterii de excludere/întrerupere definitiva/temporara (la latitudinea medicului curant):

- sarcina/alăptare;
- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienţi
- tratamentul cu pertuzumab şi trastuzumab trebuie întrerupt, ***pentru cel puţin 3 săptămâni,*** în oricare dintre următoarele situaţii:

• semne şi simptome sugestive de *insuficienţă cardiacă congestivă* (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficienţă cardiacă simptomatică)

• *scăderea fracţiei de ejecţie ventriculară stângă* (FEVS) sub 40 %

• *FEVS cuprinsă între 40% şi 45% asociată cu o scădere de ≥ 10%* sub valorile anterioare tratamentului.

• în cazul în care, *după evaluări repetate* în aproximativ 3 săptămâni, *valoarea FEVS nu se îmbunătăţeşte sau continuă să scadă*, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab şi trastuzumab, cu excepţia cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (***fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile şi beneficiile continuării tratamentului***)

- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o *reacţie adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.*
- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt şi tratamentul cu pertuzumab.
- dacă *se întrerupe tratamentul cu docetaxel* (*datorita toxicităţii specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologica sau neuropatie periferica)*, *tratamentul cu Pertuzumab şi trastuzumab poate continua* până la apariţia progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

V. Durata tratamentului:

• În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu Trastuzumab şi chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament şi cu posibilitatea de continuare ulterior intervenţiei chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă)

• În cazul tratamentului adjuvant***), pertuzumab trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurenţa bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient şi indiferent de momentul intervenţiei chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline şi/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab şi trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani şi trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

• În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continua până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

***) iniţierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor ramase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab, trastuzumab şi chimioterapie şi intervenţia chirurgicala, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurenţă

VI. Schema terapeutică la trei săptămâni:

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

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

- o perfuzie IV cu o doză iniţială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreţinere de 6 mg/kg greutate corporală

fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecţie subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

VII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală.

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

I. Indicaţii:

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

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

• să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau

• să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

2. incipient - în cazul tratamentului adjuvant al pacienţilor adulţi care prezintă boala invazivă reziduală la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani şi terapie ţintită anti-HER2.

_____

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

II. Criterii de includere:

a. vârstă peste 18 ani;

b. ECOG 0 - 2;

c. FEVS ≥ 50%.

d. pacienţi cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiţii:

- stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienţii care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
- stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienţii care nu au primit trastuzumab-emtasine în liniile anterioare.
- neoplasm mamar local avansat inoperabil.
- boala în evoluţie locoregională sau la distanţă, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
- boala invazivă reziduală la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani şi terapie ţintită anti-HER2.

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

• pacienţi la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariţiei reacţiilor adverse legate de perfuzie (IRR)

• afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

• sarcină/alăptare;

• Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienţi diagnosticaţi cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1

• Pacienţi cunoscuţi cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri în total, cu excepţia cazurilor de recurenţă a bolii sau toxicităţi inacceptabile pentru stadiul incipient

V. Schema terapeutică:

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

Modificarea dozei

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

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

Scheme de reducere a dozei

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

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

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

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

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

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm³)	**Gradul 4 (Numărul trombocitelor: < 25.000/mm³)**
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75000/mm³). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75.000/mm³); şi apoi se va reduce doza.

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi

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

Neuropatie periferică

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

Pacienţi vârstnici

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

Pacienţii cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

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

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

VII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

I. Indicaţia terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)** netratată anterior şi cu comorbidităţi care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu **limfom folicular (LF)** care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab la pacienţii care obţin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu **limfom folicular în formă avansată**, netrataţi anterior.

II. Criterii de includere în tratament

- pacienţii cu LLC şi indicaţie de iniţiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament şi care au alte afecţiuni care induc intoleranţă la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- pacienţii cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puţin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.
- pacienţii cu limfom folicular în formă avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netrataţi anterior

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active şi trebuie acordată atenţie atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienţii cu infecţii recurente sau cronice în antecedente
- pacienţii cu hepatită B activă nu trebuie trataţi cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial
- nu se administrează Obinutuzumab copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informaţii privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

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

<u>O schemă standard de tratament</u> este prezentată mai jos.

• **Ciclul 1 de tratament** - acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1:

o în ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab; se va monitoriza cu atenţie pentru a putea depista reacţiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

o dacă nu apare vreo reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeaşi zi.

o dacă apare o reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 - doză completă (1000 mg)

• Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

• Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

B. Limfom folicular (LF):

a. Pacienţi cu limfom folicular în formă avansată, netrataţi anterior - în combinaţie cu chimioterapie

• **Inducţie:**

- 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,

- 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)

- **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab în combinaţie cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducţie (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

o Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

o Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

• **Terapie de menţinere**

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

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

• **Inducţie:**

- 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinaţie cu bendamustina

- **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducţie**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

o Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

o Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- Bendamustina se administrează în zilele 1 şi 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg/m^2/zi

• **Terapie de menţinere**

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

Profilaxia şi premedicaţia în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienţii cu încărcătură tumorală mare şi/sau cu un număr mare de limfocite circulante [> 25 x 10^9/l] şi/sau insuficienţă renală [Cl_{cr} < 70 ml/min]) au risc de SLT şi trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

a. hidratare corespunzătoare

b. uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau

c. urat-oxidază (de exemplu, rasburicază) începând cu 12 - 24 de ore înainte de iniţierea tratamentului.

Profilaxia şi premedicaţia în cazul apariţiei reacţiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

• **Ziua 1, ciclul 1:**

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

• **Ziua 2, ciclul 1:**

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

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de iniţierea tratamentului:

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

Periodic:

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

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsă de răspuns sau intoleranţă

VII. Prescriptori: Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

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

INDICAŢII:

• Tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienţii cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducţie şi care au obţinut cel puţin un răspuns parţial, urmat de terapie mieloablativă şi transplant de celule stem

• Pacienţii cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală.

Înaintea tratamentului pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

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

Doze şi mod de administrare

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

Doza individuală se stabileşte în funcţie de suprafaţa corporală şi trebuie să fie de 100 mg/m^2 per ciclu, în total.

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

Sunt posibile două moduri de administrare:

• perfuzie continuă pe durata primelor 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m^2

• sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m^2, administrate pe o durată de 8 ore în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se asociază IL-2 cu Dinutuximab Beta, acesta trebuie administrat sub forma de injecţii subcutanate a câte 6 x 10^6 UI/m^2 pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de 6 x 10^6 UI/m^2 per ciclu. Primul ciclu de 5 zile trebuie să înceapă cu 7 zile înaintea primei perfuzii cu dinutuximab beta, iar al doilea ciclu de 5 zile trebuie să înceapă simultan cu perfuzia cu Dinutuximab Beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu de terapie cu dinutuximab beta).

Înaintea începerii fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluaţi următorii parametric clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:

• pulsoximetrie > 94% în mediul ambient al camerei

• funcţie adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile ≥ 500/µl, număr de plachete ≥ 20000/µl, hemoglobin > 8,0 g/dl

• funcţie hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotranferazei (Erată G&G: aminotransferazei) (AST) < 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)

• funcţie renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) > 60 ml/min/1,73 m^2

Modificarea dozei de Dinutuximab Beta

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

Recomandări privind modificarea dozei de Dinutuximab Beta

o **Reacţie adversă**	o **Severitate**	o **Modificarea tratamentului**
o **Oricare**	o **Grad 1 – 2**	o Se reduce ritmul perfuziei la 50% După rezolvare, se revine la ritmul iniţial de perfuzie
o Reacţie de hipersensibilitate	o de exemplu hipotensiune arterială	o Se întrerupe perfuzia şi se administrează tratament de suport o După rezolvare, se revine la ritmul de perfuzie iniţial
o Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie		o Se întrerupe perfuzia o După rezolvare, se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%
o **Oricare**	o **Grad ≥ 3**	o Se întrerupe perfuzia şi se administrează tratament de suport o Se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%, dacă reacţia adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1 - 2 o După rezolvare, se măreşte până la ritmul iniţial
O	o Recurentă	o Se întrerupe perfuzia o Se reia în ziua următoare, dacă reacţia adversă dispare
o Reacţie de hipersensibilitate	o de exemplu bronhospasm, angioedema	o Se întrerupe perfuzia imediat şi se tratează corespunzător (vezi pct. 4.4) o Se reia tratamentul pentru ciclurile ulterioare
o Sindromul de scurgere capilară	O	o Se întrerupe perfuzia şi se administrează tratament de suport o Se reia cu un ritm redus la 50% dacă reacţia adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1 - 2

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

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

Insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică

Nu sunt disponibile date privind pacienţii cu insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică

Mod de administrare

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

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

Pentru perfuzia cu durata de 8 ore zilnic, soluţia este administrată într-un ritm de aproximativ 13 ml pe oră.

Pre-medicaţia trebuie luată întotdeauna în considerare înainte de începerea unei perfuzii.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

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

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Durere

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

Analgezice non-opioide

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

Gabapentină

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

Acestă (Erată G&G: Această) schemă terapeutică trebuie menţinută atât timp cât este necesar pentru pacient. Doza de gabapentină administrată oral trebuie redusă după oprirea perfuziei intravenoase cu morfină, cel mai târziu după întreruperea tratamentului perfuzabil cu Dinutuximab Beta.

Opioide

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

• Înainte de iniţierea unei perfuzii intravenoase continue de morfină, trebuie începută o perfuzie cu morfină administrată în bolus a 0,02 până la 0,05 mg/kg pe oră, cu 2 ore înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta.

• Ulterior, se recomandă o schemă terapeutică cu 0,03 mg/kg pe oră, administrată concomitent cu perfuzia cu Dinutuximab Beta.

• În cazul perfuziilor zilnice cu Dinutuximab Beta, perfuzia cu morfină trebuie continuată într-un ritm redus (de exemplu 0,01 mg/kg pe oră) timp de 4 ore după încheierea perfuziei cu Dinutuximab Beta.

• În cazul perfuziei continue, ca răspuns la percepţia durerii de către pacient, este posibilă eliminarea utilizării de morfină în decurs de 5 zile, prin reducerea treptată a ritmului schemei terapeutice (de exemplu 0,02 mg/kg pe oră, 0,01 mg/kg pe oră, 0,005 mg/kg pe oră).

• Dacă perfuzia continuă de morfină este necesară mai mult de 5 zile, tratamentul trebuie redus treptat cu 20% pe zi, după ultima zi de perfuzie cu Dinutuximab Beta.

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

Reacţii de hipersensibilitate

Reacţiile severe asociate cu perfuzia, inclusiv sindromul de eliberare a citokinelor (CES), reacţiile anafilactice şi de hipersensibilitate pot apărea chiar dacă se utilizează premedicaţie. Apariţia unei reacţii severe asociate cu perfuzia (inclusiv CES) necesită oprirea imediată a tratamentului cu Dinutuximab Beta şi poate necesita tratament de urgenţă.

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

Reacţiile anafilactice pot apărea după câteva minute de la iniţierea primei perfuzii cu Dinutuximab Beta şi sunt asociate, de obicei, cu bronhospasm şi urticarie.

Premedicaţie

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru reacţii anafilactice şi alergice, în special în cursul primului şi celui de-al doilea ciclu de tratament.

Tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate

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

Sindromul de scurgere capilară (CLS)

Sindromul de scurgere capilară se caracterizează prin pierderea tonusului vascular şi extravazarea proteinelor plasmatice şi a plasmei în spaţiul extravascular. Sindromul de scurgere capilară apare de obicei în câteva ore de la iniţierea tratamentului, în timp ce simptomele clinice (de exemplu hipotensiune arterială, tahicardie) sunt raportate ca apărând după 2 până la 12 ore. Este necesară monitorizarea atentă a funcţiei circulatorii şi respiratorii.

Tulburări neurologice ocular

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

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

Neuropatie periferică

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

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

Infecţii sistemice

Este posibil ca pacienţii să fie imunocompromişi din cauza terapiilor anterioare. Pacienţii au de obicei inserat un cateter venos central in situ şi, prin urmare, prezintă risc de dezvoltare a unei infecţii sistemice. Pacienţii nu trebuie să prezinte semne de infecţie sistemică, iar orice infecţie diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

Toxicităţi hematologice

A fost raportată apariţia unor toxicităţi hematologice, cum sunt eritropenia, trombocitopenia sau neutropenia, asociate cu administrarea de Dinutuximab Beta. Toxicităţile hematologice de gradul 4, care se ameliorează până la cel puţin gradul 2 sau până la valorile de referinţă până la începerea ciclului următor de tratament, nu necesită modificarea dozei.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Se recomandă monitorizarea regulată a funcţiei ficatului şi a electroliţilor.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

Corticosteroizi

Din cauza activităţii lor imunosupresoare, tratamentul concomitent cu corticosteroizi nu este recomandat cu 2 săptămâni înainte de primul ciclu de tratament şi până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament cu Dinutuximab Beta, cu excepţia afecţiunilor cu risc vital.

Vaccinările

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

Imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă

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

Reacţii adverse: pot fi consultate în RCP

PRESCRIPTORI:

• Iniţierea şi continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau sau medic de specialitate oncologie medicală cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

• Iniţierea şi continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicaţii:

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii:

1. Indicaţia 1 - pentru pacienţi diagnosticaţi în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienţii cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicaţie de tratament cu intenţie paleativă.

2. Indicaţia 2 - pentru pacienţi diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală - indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă.

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

II. Criterii de includere

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:

A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

• vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

• Status de performanţă ECOG 0 - 2*)

• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea 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)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

• vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

• Status de performanţă ECOG 0 - 1

• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere) la iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:

• vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)

• Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.

• Status de performanţă ECOG 0 - 2

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicaţii

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

• Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)

• Insuficienţa hepatică severă*)

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

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

---

*) Observaţie:

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

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

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv

corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului currant (Erată G&G: curant)

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie paleativă:

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

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

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

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

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

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

• Doza pentru indicaţia adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.

• În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienţi:

• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

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

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

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

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

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

• Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după iniţierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

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

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

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

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

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

• Pneumonită mediate (Erată G&G: mediată) imun

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

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

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii

corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• Colită mediată imun

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

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

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

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

• Hepatită mediată imun

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

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

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

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

În cazul creşterilor de grad 2 sau 3 ale concentraţiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon.

După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• Endocrinopatii mediate imun

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

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

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

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

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

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

• Erupţii cutanate mediate imun

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

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

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

• Alte reacţii adverse mediate imun

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

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.

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

• Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicaţii

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

Această indicaţie 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

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic

• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)

• Insuficienţă hepatică severă*)

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

---

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

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

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

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

Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 x limita superioară a

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

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

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

• Pneumonită mediată imun.

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

• Colită mediată imun

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

• Hepatită mediată imun

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

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

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

• Endocrinopatii mediate imun

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

• Reacţii adverse cutanate mediate imun.

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

• Alte reacţii adverse mediate imun.

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

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol

• Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicaţii

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

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

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)

• Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)

• Insuficienţa hepatică severă*)

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

---

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

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

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

• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la

pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

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

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

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

• Pneumonită mediată imun

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

• Colită mediată imun

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

• Hepatită mediată imun

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

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

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

• Endocrinopatii mediate imun

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

• Reacţii adverse cutanate mediate imun

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

• Alte reacţii adverse mediate imun

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

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol

• Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. INDICAŢII

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

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. TRATAMENT:

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

Doza recomandată:

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

Ajustări ale dozei:

• NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

• Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individual

Reacţia adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătăţirea modificărilor radiologice şi până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 şi 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creştere de grad 2 a concentraţiei plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul iniţial al valorilor testelor de laborator şi până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creştere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită şi disfuncţie renală mediată imun	Creştere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul iniţial şi până la încheierea corticoterapiei
	Creştere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamaţiei acute). Tratamentul trebuie continuat
	insuficienţă suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	

		concomitent cu terapia de substituţie hormonală în condiţiile absenţei simptomelor
	Hipotiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
	insuficienţă suprarenaliană grad 3 sau 4	
	Diabet zaharat grad 4	
Erupţii cutanate mediate imun	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapie
	Rash cutanat grad 4	
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacţii adverse mediate imun	Grad 3 (prima apariţie)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Miocardita grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistenţa grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

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

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

• În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.

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

• Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.

• La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Mod de administrare:

• Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.

• NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

• Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm.

• Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentraţie minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluţiei de clorură

de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

• Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

- Examen clinic
- Hemoleucograma
- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
- Examene imagistice

• În timpul şi după terminarea tratamentului:

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

VI. REACŢII ADVERSE:

a. Reacţii adverse mediate imun:

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

• Pneumonită mediată imun.

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

• Colită mediată imun.

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

• Hepatită mediată imun.

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

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun.

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

• Endocrinopatii mediate imun.

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

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

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

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

• Erupţii cutanate mediate imun.

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

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

b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.

• În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

• Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.

VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:

• S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.

• Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.

• Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

• La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

• Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.

• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

• Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicaţii

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

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

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic

• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)

• Insuficienţa hepatică severă*)

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

---

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

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

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

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

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

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

• Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

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

• Pneumonită mediată imun

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

• Colită mediată imun

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

• Hepatită mediată imun

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

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

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

• Endocrinopatii mediate imun

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

• Reacţii adverse cutanate mediate imun

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

• Alte reacţii adverse mediate imun

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

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
• Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

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

1. CANCERUL PULMONAR

I. Indicaţii

- 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).
- în asociere cu Pemetrexed şi chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non-epidermoid, metastatic, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.
- *În asociere cu carboplatină şi fie paclitaxel, fie 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 bază de săruri de platină*** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), non epidermoid metastatic, în absenţa 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 intre 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 fie paclitaxel, fie 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

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 considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IV

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

Doza:

• **200 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni; sau**

• **400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni - numai pentru indicaţia de administrarea în monoterapie (**tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive)

• **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 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 trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză 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 de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun

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. Nu se recomandă administrarea 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. Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Pentru a confirma etiologia 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

IV. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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. Cele mai grave reacţii adverse raportate au fost reacţiile adverse mediate imun şi reacţiile severe asociate administrării în perfuzie

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 de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de PEMBROLIZUMAB 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 evaluare radiologică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg şi zi prednison 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 şi zi prednison 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 şi 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 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 şi zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) şi, 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 şi în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală, iar 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. Funcţia hipofizară şi valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituţie corespunzătoare. 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 de gradul 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 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 remisia 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 trepată (Erată G&G: treptată) a corticoterapiei (vezi pct. 4.2 şi 4.8). Funcţia tiroidiană şi valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituţie hormonală corespunzător.

• Alte reacţii adverse mediate imun

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând 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 în perfuzie

În cazul reacţiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate asociate administrării perfuziei 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 de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar 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 severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Decizia medicului sau a pacientului

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN

I. Indicaţie

Monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienţii adulţi.

Această indicaţie 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:

• 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 distanta (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală

• *Status de performanţă ECOG 0 - 2*) (*) vezi observaţia de mai jos)*

• *Este permisa 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 doza de întreţinere)*) (*) vezi observaţia de mai jos)*

• *Pacienţi pentru care s-a administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament*

III. Criterii de excludere

• Insuficienţă hepatică moderată sau severă

• Insuficienţă renală severă

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii

• Sarcina şi alăptare

• Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.).

• *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; pacienţi cărora li se administrează tratament imunosupresor şi cei cu antecedente de reacţii adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni.***) *(*) vezi observaţia de mai jos)*

Observaţie: *după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare/agravare a comorbidităţilor, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi în condiţiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat şi apreciat individual de către medical curant.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică - în funcţie de decizia medicului curant

Doza:

Pembrolizumab în monoterapie - 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

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

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 trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab 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 grad 4, mediată imun

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. Nu se recomandă administrarea 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. Nu se recomandă utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau 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 (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

Cele mai grave reacţii adverse raportate au fost reacţiile adverse mediate imun şi reacţiile severe asociate administrării în perfuzie

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 de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de pembrolizumab 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 evaluare radiologică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg şi zi prednison 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 şi zi prednison 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 şi 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 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 şi zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) şi, 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 şi în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală, iar 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. Funcţia hipofizară şi valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituţie corespunzătoare.

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 de gradul 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 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 remisia 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 trepată (Erată G&G: treptată) a corticoterapiei. Funcţia tiroidiană şi valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituţie hormonală corespunzător.

• Reacţii asociate administrării în perfuzie:

În cazul reacţiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice ca premedicaţie.

• Alte reacţii adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând 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.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de PEMBROLIZUMAB 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 grad 4, mediată imun.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

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

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. 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).

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 această indicaţie, cu un regim pa (Erată G&G: pe) bază de săruri de platină;

• Sunt eligibili şi pacienţii care au beneficiat de tratament anterior cu un regim pe bază de săruri de platină, administrat ca tratament neoadjuvant/adjuvant şi care prezintă recurenţă/progresie a bolii în interval de maxim 12 luni după terminarea tratamentului respectiv.

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanta (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală

• *Status de performanţă ECOG 0 - 2*) (*) vezi observaţia de mai jos)*

• *Este permisa 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 doza 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*

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptare

• *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; pacienţi cărora li se administrează tratament imunosupresor şi cei cu antecedente de reacţii adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu*

*corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni.****)** *(*) vezi observaţia de mai jos)*

_____

Observaţie: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare/agravare a co-morbidităţilor, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi în condiţiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat şi apreciat individual de către medical curant

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
• Confirmarea histologică a diagnosticului
• Evaluare biologică - în funcţie de decizia medicului curant

Doza:

Pembrolizumab în monoterapie - 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.**

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

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 trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

• Administrarea poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab dacă reacţia adversă rămâne la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Medicamentul va fi oprit definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun

Grupe speciale de pacienţi:

• **Insuficienţă renală şi/sau hepatică**

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.

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 (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT etc.).

• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Noţiuni şi reguli 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.

Cele mai grave reacţii adverse raportate au fost reacţiile adverse mediate imun şi reacţiile severe asociate administrării în perfuzie.

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 de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de pembrolizumab 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 evaluare radiologică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg şi zi prednison 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 şi zi prednison 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 şi 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 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 şi zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) şi, 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 şi în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală, iar 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. Funcţia hipofizară şi valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituţie corespunzătoare.

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 de gradul 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 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 remisia 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 trepată (Erată G&G: treptată) a corticoterapiei. Funcţia tiroidiană şi valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituţie hormonală corespunzător.

• ***Reacţii asociate administrării în perfuzie.***

În cazul reacţiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice ca premedicaţie.

• ***Alte reacţii adverse mediate imun.***

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând 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. Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de PEMBROLIZUMAB 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 grad 4, mediată imun.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

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

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. 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 şi administrarea se va 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 ale creatininei > 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 ale creatininei > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficienţă suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituţie hormonală
	Insuficienţă suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*) 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	Se întrerupe definitiv tratamentul

	sau ALT, hepatită cu creşteri ale AST sau ALT ≥ 50% şi durata ≥ 1 săptămână	
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)	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*)
	Miocardită gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul
	Encefalită gradele 3 sau 4	
	Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4	
	Gradul 4 sau recurenţă de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

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

- Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0 - 1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de 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. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

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.

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

I. INDICAŢII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă**, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienţii **adulţi** cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă**
- Pacienţi **adulţi** cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negative, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%**

III. CONTRAINDICAŢII:

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

IV. TRATAMENT

- Tratamentul se iniţiază sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice
- La iniţierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 9 zile în cazul ciclului 1 şi pentru cel puţin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La iniţierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 3 zile în cazul ciclului 1 şi primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- La pacienţii cu antecedente/prezenţa unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabileşte pe baza toleranţei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudenţă deoarece s-au înregistrat cazuri de apariţie tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu

- Pentru toate ciclurile subsecvente la iniţiere şi reiniţiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experienţă/spitalizare

Doze şi mod de administrare:

• LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ

- Pacienţii pot primi 2 cicluri de tratament
- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
- Pacienţii care au obţinut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare

o RC (remisiune completă): ≤ 5% blaşti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc şi neutrofile > 1.000/mmc)

o RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială): ≤ 5% blaşti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare parţială a numărătorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc şi neutrofile > 500/mmc)

- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcţie de greutatea pacientului:

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

• LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

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

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

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

• **Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:**

- **La adulţi LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ**: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea iniţierii fiecărui ciclu terapeutic
- **La copii şi adolescenţi:** 10 mg/m² dexametazonă (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m² dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).
- **La adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă:** 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomab
- Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic
- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea şi în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

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

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

• **Ajustarea dozelor**

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

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea ≥ 45 kg	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 5 mcg/m²/zi; se escaladează la 15 mcg/m²/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administrează premedicaţie cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m²/zi; se escaladează la 15 mcg/m²/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m²/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se

		Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creşterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi. Se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

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

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

• **Mod de administrare:**

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea şi prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP
- Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conţină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.
- Doza terapeutică **la adulţi de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m^2/zi sau 15 mcg/m^2/zi** trebuie administrată prin infuzarea unei cantităţi totale de 250 ml de soluţie de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:
- 10 ml/oră pentru durata de 24 ore
- 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore
- 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
- 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

• **Siguranţa şi eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.**

• **Evenimente neurologice**

- au fost observate după iniţierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.
- timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
- rata mai mare de apariţie la vârstnici

- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice

• **Infecţii.**

- La pacienţii cărora li s-a administrat blinatomomab (Erată G&G: blinatumomab), s-au observat infecţii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecţii oportuniste şi infecţii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenţa mai mare la pacienţii cu status de performanţă ECOG ≥ 2.

- Monitorizarea atentă şi tratament prompt

• **Sindromul de eliberare de citokine**

- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de cytokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creşterea bilirubinei totale, greaţă

- Timpul mediu de debut a fost de 2 zile

- Monitorizare atentă

• **Reacţiile de perfuzie**

- În general rapide, apărând în 48 ore după iniţierea perfuziei

- Unii - apariţie întârziată sau în ciclurile ulterioare

- Monitorizare atentă, în special în timpul iniţierii primului şi al doilea ciclu de tratament

• **Sindromul de liză tumorală**

- Poate fi ameninţător de viaţă

- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă şi terapie uricozurică) şi monitorizare atentă a funcţiei renale şi a balanţei hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie

• **Imunizări**

- Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puţin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului şi până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament

- Datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

VI. PRESCRIPTORI:

Iniţierea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicul hematolog.

- Iniţierea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

- Continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 150, cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM

I. Indicaţii:

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociaţie cu paclitaxel nu este adecvat

3. În monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost trataţi anterior cu Sorafenib. Aceasta indicaţie se codifica la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Stadializarea afecţiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică avansat sau metastatic/carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil

III. Criterii de includere:

- Pacienţi cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină şi/sau fluoropirimidină
- Pacienţi cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost trataţi anterior cu Sorafenib
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

A. Tratament de linia a II-a în combinaţie cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienţilor trebuie să li se efectueze hemograma completă şi biochimia sangvină în vederea evaluării funcţiei hepatice.

B. Tratament de linia a II-a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Se recomandă premedicaţie cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicaţia trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicaţie cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol şi dexametazonă.

C. Tratament pentru Carcinomul hepatocelular:

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienţii cu CHC ar trebui selectaţi pe baza concentraţiei de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

VI. Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinaţie cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

	Criterii
Neutrofile	**Ziua 1:** ≥ 1,5 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15:** ≥ 1,0 x 10^9/L
Trombocite	**Ziua 1:** ≥ 100 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15:** ≥ 75 x 10^9/L
Bilirubină	≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	**Fără metastaze hepatice:** ALT/AST ≤ 3 x LSVN **Cu metastaze hepatice:** ALT/AST ≤ 5 x LSVN

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Modificarea dozelor:

- Reacţii asociate administrării în perfuzie: În cazul reacţiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
- Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienţilor trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB şi tratată în funcţie de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obţinerea controlului medicamentos al TA
- Proteinurie: Pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării apariţiei sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este ≥ 2+ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza iniţială de RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situaţii:

- proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic
- în cazul în care nu se poate obţine controlul hipertensiunii arteriale semnificative din punct de vedere clinic prin tratament antihipertensiv
- la pacienţii la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
- la pacienţii la care survin perforaţii gastro-intestinale
- în cazul apariţiei sângerărilor de grad 3 sau 4
- dacă apar fistule spontane
- dacă apar reacţii asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4
- progresia bolii

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

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

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

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **În monoterapie**, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant sau refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator şi care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
- **În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă sau cu bortezomib şi dexametazonă**, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puţin un tratament anterior.

- **În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă** pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- **În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă** pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou dignosticat (Erată G&G: diagnosticat) şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- **În asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison** pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- În combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina şi alăptarea.
- infecţia activă VHB necontrolată adecvat

III. TRATAMENT

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluţie perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă..

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluţie injectabilă. Soluţia perfuzabilă se pregăteşte respectând tehnica aseptică, conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului.

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

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

Pentru pacienţii cărora în prezent li se administrează daratumamab (Erată G&G: daratumumab) intravenos, soluţia injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Înaintea iniţierii tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecţiei cu VHB.

La pacienţii care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit şi trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolig (Erată G&G: gastroenterolog)/infecţionist specializat în tratamentul infecţiei cu VHB.

Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienţii în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecţionist.

Doza recomandată este de:

a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluţie perfuzabilă

b. 1800 mg pentru soluţie injectabilă cu administrare subcutanată

Schema de administrare:

1. Mielom multiplu recent diagnosticat

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

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

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în

săptămâna 7.

[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55.

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

Melfalan 9 mg/m^2 şi prednison 60 mg/m^2 se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1 - 9).

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

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

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

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

Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m^2 de arie a suprafeţei corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament de inducţie repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1 - 4) şi două cicluri de consolidare (ciclurile 5 şi 6) în urma TACS după ciclul 4.

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Mielom multiplu recidivant/refractor

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

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

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

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

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

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

B. Daratumumab în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

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

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.

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

Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m^2 de suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienţii cu vârsta > 75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranţă anterioară la administrarea de steroizi

3. Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumab soluţie perfuzabilă

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

	Volum după diluare	Rata de perfuzare iniţială (prima oră)	Creşteri ale ratei de perfuzare[a])	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opţiunea 1 (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1.000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Opţiunea 2 (perfuzie în doză divizată)				
Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)[b])	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)[c])	500 ml	100 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

[a]) Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).

[b]) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.

[c]) Se va utiliza o rată iniţială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie.

Administrare daratumumab soluţie injectabilă subcutanată

- Injectaţi 15 ml daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în ţesutul subcutanat al abdomenului, la o distanţă de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3 - 5 minute. Nu injectaţi daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în alte părţi ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.
- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecţie la alta
- daratumumab soluţie injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roşie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu ţesut cicatrizat
- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluţie injectabilă subcutanată, nu administraţi altă medicaţie subcutanat în acelaşi loc în care a fost administrat DARZALEX.

4. Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

a. Medicaţie administrată înaintea perfuziei sau injecţiei subcutanate.

Pentru a reduce riscul reacţiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienţilor cu 1 - 3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecţie de daratumumab:

• **Corticosteroid** (cu acţiune prelungită sau intermediară)

- **Monoterapie**:

o Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecţie, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.

- **Tratament asociat**:

o Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecţie cu daratumumab.

o Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.

o Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicaţie în zilele în care se administrează prefuzia (Erată G&G: perfuzia) sau injecţia cu daratumumab

o În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)

- **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 şi 1000 mg).

• **Antihistaminice** (difenhidramină între 25 şi 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

b. Medicaţie administrată după perfuzie sau injecţie subcutanată.

Medicaţia administrată după perfuzie sau injecţie are rolul de a reduce riscul reacţiilor întârziate legate de perfuzie (RLP)şi se administrează astfel:

• Monoterapie:

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

• Tratament asociat:

Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (? 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecţia cu daratummab (Erată G&G: daratumumab)

Totuşi, dacă în prima zi după perfuzia sau injecţia cu daratumumab se administează (Erată G&G: administrează) un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu,dexametazona), există posibilitatea ca alte medicaţii administrate după perfuzie să nu mai fie necesare

Dacă pacientul nu suferă RLP majore după **primele trei injecţii subcutanate**, administrarea corticosteroizilor post-injecţie (excluzând corticosteroizii specifici tratamenului (Erată G&G: tratamentului) de fond) poate fi întreruptă

• la pacienţii cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicaţii post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă şi lungă de acţiune, precum şi corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii sau injecţii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

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

5. Modificarea dozelor.

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

6. Omiterea unei (unor) doze.

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.

IV. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. Reacţiile legate de perfuzie (RLP)

a) concentrat pentru soluţie perfuzabilă

• raportate la aproximativ jumătate din toţi pacienţii trataţi cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian şi edem pulmonar.

• pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a perfuziei şi în perioada postperfuzie.

• abordarea terapeutică a reacţiilor legate de perfuzie:

- înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicaţie pentru reducerea riscului de RLP.

- în cazul apariţiei **RLP de orice grad**, perfuzia cu daratumumab se va **întrerupe imediat** şi se vor **trata simptomele**.

- managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:

o **Grad 1 - 2 (uşoare până la moderate**): După ce simptomele reacţiei dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.

o **Gradul 3 (severe)**: După ce simptomele reacţiei dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacţia. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariţiei simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariţie a unei reacţii legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.

o **Gradul 4 (cu potenţial letal)**: Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

b) soluţie injectabilă subcutanată

• Majoritatea RLP s-au produs după prima injecţie şi au fost de gradul 1 - 2. RLP la injecţii ulterioare sau constatat la mai puţin de 1% dintre pacienţi

• Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecţiei cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 şi 83 ore).

• Semnele şi simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritaţie faringiană, rinită alergică, respiraţie şuierată şi pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greaţă şi hipotensiune arterială. Au apărut şi unele reacţii severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială şi tahicardie

• Înaintea tratamentului, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi şi să li se ofere monitorizare şi consiliere privind RLP, în special în timpul şi după prima şi a doua injecţie

• Dacă apare o reacţie anafilactică sau cu potenţial letal (Gradul 4), trebuie iniţiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgenţă. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat şi definitiv

- Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecţia cu daratumumab

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

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

C. Interferenţa cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):

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

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului.

Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine şi a Rh-ului.

Pacienţilor trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul şi fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

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

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgenţă, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilităţii încrucişate.

D. Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât şi prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea

clinică a proteinei-M endogenă. Această interferenţă poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienţii cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia

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

F. Sarcina.

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

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

G. Alăptarea.

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

REACŢII ADVERSE

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

V. 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 imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein (Erată G&G: proteină) M plus Protein (Erată G&G: Proteina) M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore.
	Dacă protein (Erată G&G: 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 reflectă statusul proteinei M.

	Dacă protein (Erată G&G: 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.

VI. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 152, cod (L01XC26): DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN

I. Indicaţii:

INOTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B, pozitive pentru CD22.
- ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eşuat.

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţi adulţi cu LAL recidivată sau refractară, cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.
- Pacienţi adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Ph+, recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un ITK să fi eşuat.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Zaharoză, Polisorbat 80, Clorură de sodiu, Trometamină)
- Pacienţi care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
- Pacienţi cu boală hepatică gravă, în curs (ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

IV. Tratament:

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea terapiei pentru cancer şi într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.
- Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore. **NU** trebuie administrat sub formă de injecţie intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.
- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.

• Pentru pacienţii care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienţi care nu obţin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi) şi negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri.

• Pentru pacienţii care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toţi pacienţii care nu obţin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul.

DOZE:

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de INOTUZUMAB OZOGAMICIN pentru toţi pacienţii este de **1,8 mg/m² pe ciclu**, administrată ca 3 **doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m 2) şi 15 (0,5 mg/m²)**.

Ciclul 1 are o durată de 3 săptămâni, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni, dacă pacientul obţine RC sau RCi şi/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată este de:

• **pentru pacienţii care obţin o RC/RCi**: **1,5 mg/m² pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) şi 15 (0,5 mg/m²)** sau,

• **pentru pacienţii care nu obţin RC/RCi**: **1,8 mg/m²** pe ciclu, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) şi 15 (0,5 mg/m²)**

• Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

	Ziua 1	**Ziua 8**	**Ziua 15**
Schema de dozare pentru Ciclul 1			
Toţi pacienţii:			
Doza (mg/m²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	21 de zile		
Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcţie de răspunsul la tratament			
Pacienţii care au obţinut RC sau RCi:			
Doza (mg/m²)	0,5	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		
Pacienţii care nu au obţinut RC sau RCi:			
Doza (mg/m²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		

RC este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă şi absenţa blaştilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite ≥ 100 x 10^9/l şi număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1 x 10^9/l) şi rezoluţia oricărei boli extramedulare.

RCi este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă şi absenţa blaştilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parţială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite < 100 x 10^9/l şi/sau NAN < 1 x 10^9/l) şi rezoluţia oricărei boli extramedulare.

- Recomandări premedicaţie:

• Pentru pacienţi cu limfoblaşti circulanţi, înainte de prima doză se recomandă citoreducţia cu o combinaţie de hidroxiuree, steroizi şi/sau vincristină, până la un număr de blaşti periferici ≤ 10000/mm³.

• Se recomandă premedicaţia cu un corticosteroid, antipiretic şi antihistaminic înainte de doză

• Pentru pacienţi cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicaţie pentru reducerea nivelului de acid uric şi hidratarea. Pacienţii trebuie ţinuţi sub observaţie în timpul şi pentru cel puţin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacţiilor legate de perfuzare.

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

V. Atenţionări:

La pacienţii cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat INOTUZUMAB OZOGAMICIN au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal BVO/SOS severă, care pune viaţa în pericol şi care, uneori, a fost letală. Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi pentru cel puţin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potenţialul debut al reacţiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii.

Dacă are loc o reacţie legată de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratamentul medical corespunzător. În funcţie de severitatea reacţiei legate de perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei sau administrarea de steroizi şi antihistaminice.

VI. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

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 platina

Această indicaţie se codifica la prescriere prin codul 111(conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi
3. insuficienţa 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)

1. Confirmarea histopatologică a diagnosticului

2. Evaluare clinică şi imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigaţii va fi decis de către medicul curant)

3. 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).

1. În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariţiei ***unui proces inflamator post-radioterapie*** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).

2. 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.***

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

Modificarea dozei

1. 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).

2. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse şi de tipul acesteia (mediată sau nonmediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapia.

3. După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacţiile adverse sau ameliorat până la un grad ≤ 1 şi doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

4. 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.

1. 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.

2. 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 necesita o evaluare adecvata 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 administrare	
	ALT sau AST > 3 x LSN şi a 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	Se întrerupe definitiv	

	iniţială sau > 3 - 6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică > 6 x LSN	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 pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
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 doze
	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:

1. progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic
2. toxicitate inacceptabilă,
3. după un tratament de maximum 12 luni

4. 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.

5. Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 154, cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM

I. Indicaţii

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

II. Criterii de includere:

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

• Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv local avansat, metastatic, recurent sau inoperabil.

• Avelumab poate fi utilizat în indicaţia menţionată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară).

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Insuficienţă renală severă

• Insuficienţă hepatică severă

*) Pacienţii cu următoarele afecţiuni au fost excluşi din studiile clinice:

- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);
- boală autoimună activă sau în antecedente;
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;
- transplant de organ;
- afecţiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecţie activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C.

_____

*) După o evaluare atentă a riscului potenţial asociat cu aceste condiţii, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale (observaţie similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab şi pembrolizumab).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de Avelumab în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienţii cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată şi cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:

• apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,

• alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni

• necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.

Premedicaţie

Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra

perfuzie este finalizată fără nici o reacţie asociată perfuziei, premedicaţia pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• În cazul apariţiei efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Management

Pacienţii care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar şi la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:

• Reacţii asociate perfuziei
• Pneumonită mediată imun
• Hepatită mediată imun
• Colită mediată imun
• Patologii endocrine mediate imun:
- Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
- Insuficienţă suprarenaliană
- Diabet zaharat de tip 1
• Nefrită şi disfuncţie renală mediate imun
• Alte reacţii severe adverse mediate imun:
- miocardită care a inclus cazuri letale,
- miozită,
- hipopituitarism,
- uveită,
- sindrom Guillain-Barré

Managementul acestor efecte secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc.)
- corticoterapia - metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc este tratamentul de elecţie pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituţie hormonală, etc.)

VII. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Avelumab la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezenţa progresiei radiologice la pacienţi care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:

- apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni
- necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.

• Toxicitate intolerabilă

• Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

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.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani

• diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului, ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic sau citologic

• boala metastatica sau local avansată (nerezecabilă).

• status de performanţă ECOG 0 - 2

• progresia bolii în timpul sau după un tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină sau recidiva bolii în primele 12 luni ce urmează unei chimioterapii adjuvante/neoadjuvante pe bază de săruri de platină.

CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa de baza sau excipienţi

• Sarcina sau alăptare

• pacienţi care au beneficiat anterior de administrarea unui imunoterapic, inhibitor PDL1 sau PD1 şi au prezentat boala progresivă la acesta; pot beneficia de atezolizumab pacienţii care au primit anterior unu imunoterapic, inhibitor PDL1 sau PD1, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de Oncologie şi nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv

• **În cazul următoarelor situaţii**: *metastaze active la nivelul SNC sau dependente de corticoterapie; 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 atezolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.**

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 pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat

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.

Doze întârziate sau întreruperea administrării dozei în funcţie de toxicitate - aceste recomandări sunt găsite în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului)

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.

Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Monitorizarea tratamentului:

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conţine:

- Examene imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecţiunii (criteriul de includere în tratament) - examen Computer tomograf/RMN/alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT etc.) în funcţie de decizia medicului curant;

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare

- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ŞI A TOXICITĂŢII:

- evaluare imagistică la un interval de 8 - 12 săptămâni (în funcţie de posibilităţi)

- 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

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 antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul 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

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab la pacienţi vârstnici.

Insuficienţă renală
Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă renală.
Insuficienţă hepatică
Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă hepatică.
Femei aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul şi timp de 5 luni după tratamentul cu atezolizumab.
Sarcina
Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide.
Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman.
Fertilitatea
Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilităţii.
Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală."

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**:*
• Insuficienţă 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 specifica 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, mediata 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.

Insuficienta 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, nefrita, miozita, 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 mediata imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediata imun.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obliga 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

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 156, cod (L01XE02): DCI GEFITINIBUM</u>

Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicaţii: - pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutaţii ale tirozinkinazei receptorului factorului de creştere epidermal uman EGFR_TK

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0 - 3

c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);

d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR - din ţesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienţi care:

1. nu au fost trataţi anterior

2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 şi au fost refractari sau au prezentat intoleranţă la aceasta (această indicaţie nu este valabilă pentru pacienţi fără mutaţie activatoare EGFR)

3. au beneficiat de chimioterapie până la obţinerea rezultatului pozitiv pentru mutaţie activatoare a EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) co-morbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:

- diaree severă şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienţi cu factori de risc agravanţi precum simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicaţii;

- perforaţie gastro-intestinală (prezenţa factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicaţie concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezenţa metastazelor intestinale)

- manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe

- keratită ulcerativă

- afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză.

- simptome acute pulmonare noi inexplicabile şi/sau progresive cum sunt dispneea, tusea şi febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstiţiale Pulmonare (BIP);

- fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)

b) sarcina/alăptarea;

c) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

d) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;

e) intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

IV. Durata tratamentului: în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);

V. TRATAMENT

Doze

Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea GEFITINIB la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

Insuficienţă hepatică

Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentraţii plasmatice crescute de gefitinib. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse. Concentraţiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienţii cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline şi bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei > 20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienţii cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauţie şi la aceste valori.

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.

Metabolizatori lenţi de CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse.

Inductorii CYP3A4

Pot creşte metabolizarea gefitinib şi reduce concentraţiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conţin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului şi trebuie evitată.

Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H_2

Medicamentele care determină creşteri semnificativ susţinute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H_2 pot reduce biodisponibilitatea şi concentraţiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar.

Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate

Situaţia pacienţilor cu diaree greu tolerată sau cu reacţii adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienţilor care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv şi trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Mod de administrare

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghiţit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau,

în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluţia obţinută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluţia poate fi administrată şi printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)

• Boala interstiţială pulmonară (BIP)

• Hepato-toxicitate şi insuficienţă hepatică severă

• diaree, greaţă, vărsături sau anorexie, severe sau persistente

• stomatita moderată sau severă, persistentă

• reacţiile cutanate severe (care includ erupţii cutanate, acnee, xerodermie şi prurit)

• diagnostic de keratită ulcerativă sau apariţia următoarelor simptome: inflamaţia ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere înceţoşată, durere oculară şi/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgenţă

• Hemoragii, de exemplu epistaxis şi/sau hematuria

• Pancreatită, perforaţie gastro-intestinală

• Epidermoză (Erată G&G: Epidermoliză) buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson şi eritem multiform

• Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib

• dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Monitorizare:

• imagistic (ex CT, +/- PET-CT);

• funcţia renală şi electroliţii plasmatici, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare.

• este necesară evaluarea periodică a funcţiei hepatice la pacienţii cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice

• este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină

• pacienţii trataţi concomitent cu warfarină şi gefitinib trebuie frecvent monitorizaţi pentru detectarea variaţiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariţia hemoragiilor.

VIII. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 157, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM</u>

Indicaţie:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii şi adolescenţi nou diagnosticaţi cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.

- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare

- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.

- Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.

- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Tratament:

A. Doze:

- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.

- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral

- La pacienţii adulţi cu LMC şi LAL Ph+ care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată, este permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)

- Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii

- La copii şi adolescenţi doza recomandată se stabileşte în funcţie de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutăţii corporale o impune.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puţin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puţin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puţin de 45 Kg	70 mg
cel puţin 45 de kg	100 mg

Următoarele creşteri ale dozei, sunt recomandate la copiii şi adolescenţii care nu obţin un răspuns hematologic, citogenetic şi molecular la momentele de referinţă recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

Comprimate	Doza (doza maximă/zi)	
	Doza iniţială	Creştere
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):

• LMC în fază cronică (doză iniţială 100 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 50.000/mmc se opreşte tratamentul; când neutrofilele cresc ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 50.000/mmc se reia tratamentul la doza iniţială.

- În caz de recurenţă, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce şi mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienţii nou diagnosticaţi) sau se opreşte tratamentul (la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară, inclusiv imatinib).

• LMC în fază accelerată sau blastică şi LAL Ph+ (doză iniţială 140 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 10.000/mmc se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);

- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul; când neutrofilele ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 20.000/mmc se reia tratamentul la doza de start iniţială.

- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).

- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- **Toxicitate nehematologică:**

• reacţie adversă non-hematologică moderată, de grad 2:

- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse; tratamentul se reia cu aceeaşi doză în cazul în care este prima apariţie a reacţiei adverse şi în doză redusă în cazul unei recurenţe.

• reacţii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:

- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse şi poate fi reluat conform necesităţilor la o doză redusă în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

- dasatinib este asociat cu retenţia de fluide; monitorizare atentă a pacienţilor, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacţii adverse) şi gestionarea promptă a manifestărilor apărute

- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea dasatinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.

- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranţă la tratament
2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- iniţierea la pacienţii adulţi se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz

- continuarea tratamentului la pacienţii adulţi se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

- iniţierea la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică

- continuarea tratamentului la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 158, cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - neoplasm mamar

II. Stadializarea neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

a) pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică şi receptori hormonali prezenţi (receptori de estrogen [ER] şi/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare **in situ** ISH pentru HER2;

b) în asociere cu capecitabină, la pacienţii cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline şi taxani şi terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

IV. Criterii de includere:

• pacienţi care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicaţia de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;

• pacienţi care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicaţia de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;

• femei în postmenopauză;

• neoplasm de sân stadiul IV;

• tumori pozitive ER şi/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);

• fracţia de ejecţie cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);

• scor ECOG 0 - 2.

V. Criterii de excludere:

• determinări secundare în criza viscerală;

• insuficienţă cardiacă simptomatică;

• reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului;

• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări

Au fost raportate:

• scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potenţialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauţie la administrarea lapatinib în afecţiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);

• boală pulmonară interstiţială şi pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă şi poate determina insuficienţă respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morţii fiind incertă;

• hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1*02:01 şi DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă;

• se recomandă administrarea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă;

• diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;

• reacţii cutanate grave;

• se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;

• se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 şi/sau CYP2C8, şi a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea şi absorbţia lapatinibului.

Contraindicaţii:

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

VI. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază sau capecitabina

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250 - 1.500 mg/zi în funcţie de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puţin o oră înainte sau cu cel puţin o oră după ingestia de alimente.

Pacienţii vârstnici: datele obţinute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferenţe în eficacitatea şi siguranţa asocierii lapatinib + letrozol la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani şi < 65 de ani.

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea utilizării lapatinib la pacienţi cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficienţă renală: la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă se recomandă prudenţă, întrucât nu există date disponibile.

Insuficienţă hepatică: administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudenţă. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Ajustări ale dozei

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

• simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puţin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);

• simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;

• diaree de gradul 4 NCI CTCAE;

• diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicaţii (crampe abdominale moderate spre severe, greaţă sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanţă scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puţin;

• toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reiniţierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1.250 mg/zi);

• modificările funcţiei hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;

• eritem multiform sau reacţii care pun viaţa în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului:

• imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;

• înainte de începerea tratamentului şi apoi lunar - determinarea toxicităţii hepatice prin examen biochimic;

• periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) şi FEVS;

• depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

• identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 159, cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM

Indicaţie:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienţilor adulţi şi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienţi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Tratament:

A. Doze:

• **Pacienţii adulţi** - doza recomandată de Nilotinib este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
- 400 mg de două ori pe zi la pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară (tratament de linia a doua).

• **Pacienţii pediatrici** - dozele sunt individualizate în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m^2)

- Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m^2 de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropriată (Erată G&G: apropiată) doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentraţii diferite pentru a se obţine doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m^2 de două ori pe zi

Suprafaţă corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 0,32 m^2	50 mg
0,33 - 0,54 m^2	100 mg
0,55 - 0,76 m^2	150 mg
0,77 - 0,97 m^2	200 mg
0,98 - 1,19 m^2	250 mg
1,20 - 1,41 m^2	300 mg
1,42 - 1,63 m^2	350 mg
≥ 1,64 m^2	400 mg

*) Nu există experienţă privind tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta sub 2 ani.

*) Nu există date la pacienţii copii şi adolescenţi recent diagnosticaţi, cu vârsta sub 10 ani, şi

*) există date limitate la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariţiei **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul
Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi şi LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x 10^9/l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite > 50 x 10^9/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 0,5 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 10 x 10^9/l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite > 20 x 10^9/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

*) NAN = numărul absolut de neutrofile

• Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:

- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată.

• **Creşteri ale valorilor lipazemiei:**

- în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
- valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

• **Creşteri ale valorilor bilirubinemiei** şi ale concentraţiilor plasmatice ale **transaminazelor hepatice**:

- în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
- valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea nilotinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib ca terapie de prima linie şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib 300 mg X 2/zi pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:

• Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară

- la 4 săptămâni în primul an
- la 6 săptămâni în al doilea an
- apoi la 12 săptămâni

• monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL $\leq$ 0.0032%IS)

• pentru pacienţii care pierd MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.01%IS) dar nu MMR (MMR = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.1%IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului, nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 săptămâni până când nivelele BCR-ABL revin la un nivel între MR4 şi MR4.5. Pacienţii care îşi menţin nivelele BCR-ABL între MMR şi MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.

• Pacienţilor care pierd MMR trebuie să li se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau cu o doză redusă de 400 mg/zi dacă pacientul a utilizat o doză redusă înaintea întreruperii terapiei. Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR şi apoi la 12 săptămâni.

2. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:

• Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară

a. la 4 săptămâni în primul an
b. la 6 săptămâni în al doilea an
c. apoi la 12 săptămâni

• monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL $\leq$ 0.0032%IS)

• la pacienţii cu pierdere confirmată a MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.01%IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidenţiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major (MMR = BCR-ABL/ABL $\leq$ 0.1% IS) trebuie să se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii.

• Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau 400 mg X 2/zi.

• Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR sau MR4 şi apoi la 12 săptămâni.

3. Intoleranţă la tratament

4. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică.

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competenţe sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 160, cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA)

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

• pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenţie neurochirurgicală de urgenţă sau care nu poate fi operat;

• prezenţa a cel puţin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);

• creşterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;

• vârsta > = 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• pacienţii cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenţia chirurgicală este indicată;

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

3. Doze şi mod de administrare

• Doza iniţială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienţilor cu ASCG este 4,5 mg/m^2, concentraţiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.

• Dozarea se va face individualizat în funcţie de suprafaţa corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălţimea (h) în centimetri: SC = (W0,425 x H0,725) x 0,007184.

• Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentraţiile de 5 până la 15 ng/ml.

• Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în limita intervalului-ţintă, pentru a se obţine eficacitatea optimă, în funcţie de tolerabilitate.

• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală stabilă.

• Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţia cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentraţia sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

• Recomandările privind dozele la pacienţii copii şi adolescenţi cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienţii adulţi cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienţii trataţi pentru ASCG.

• Concentraţiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza iniţială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după iniţierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

• volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;

• investigaţii imagistice (IRM):

a. la fiecare 3 luni în primul an de tratament;

b. la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice IRM);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiţii): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienţilor care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicaţia pentru care este administrat şi pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

II. Indicaţii: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

• pacienţi adulţi cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariţiei de complicaţii (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezenţa anevrismului sau prezenţa tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenţie chirurgicală imediată;

• leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie (evidenţă de categorie 1);

• creşterea în dimensiuni a angiolipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

• evaluarea funcţiei renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• pacienţii cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenţia chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

3. Doze şi mod de administrare

• Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.

• Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

• Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doza prescrisă.

• Hipertensiunea la pacienţii cu AML trebuie tratată de primă intenţie cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii trataţi cu un inhibitor de mTOR (evidenţă de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opţiune ce va fi luată în considerare pentru pacienţii trataţi pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după iniţierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

• volumul angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;

• investigaţii imagistice (CT sau RMN):

- la fiecare 6 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;

- RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul iniţial;

• evaluarea cel puţin anuală a funcţiei renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice RMN);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiţii): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienţilor care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicaţia pentru care este administrat şi pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie, neurologie şi neurologie pediatrică (după confirmarea diagnosticului de angiomiolipom renal de către nefrolog/urolog). Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

III. Indicaţii: epilepsii rezistente la tratamentul anticonvulsivant*) asociate complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

• pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste această vârstă, ale căror crize epileptice rezistente*) la tratamentul anticonvulsivant, cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase.

---

*) Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deşi au fost administrate cel puţin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate şi administrate corect, în monoterapie şi/sau combinaţie.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alţi derivaţi de rapamicină sau la oricare dintre excipienţi;

• pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă;

• pacienţi care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze şi mod de administrare

• Doza iniţială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienţilor cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.

• Pentru a obţine doza dorită pot fi combinate concentraţii diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza iniţială de everolimus la pacienţii cu convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza iniţială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza iniţială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP
< 6 ani	6 mg/m^2	9 mg/m^2
≥ 6 ani	5 mg/m^2	8 mg/m^2

Recomandările privind dozele pentru pacienţii copii şi adolescenţi sunt conforme cu cele pentru populaţia adultă, cu excepţia pacienţilor cu vârsta cuprinsă între 2 ani şi sub 6 ani şi pacienţii cu insuficienţă hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

• Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la minimum o săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţii plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în intervalul-ţintă pentru obţinerea eficacităţii optime, în funcţie de tolerabilitate.

• Creşterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obţine concentraţia plasmatică ţintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranţa, terapiile administrate concomitent şi concentraţia plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: noua doză de everolimus = doza curentă x (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).

• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală stabilă.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

• Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• lipsa eficacităţii clinice (lipsa scăderii sau exacerbarea frecvenţei crizelor epileptice);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiţii): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienţilor care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicaţia pentru care este administrat şi pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161, cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS (AFINITOR)

1. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE

I. Indicaţii - Carcinom renal

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere:

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

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:

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

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări:

Au fost raportate:

• pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal,

• infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică) şi ocazional, letale,

• reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,

• ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală,

• cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

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

Pacienţii vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică:
- uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită.

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

V. Monitorizare

• imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;
• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
• frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,
• periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită; apariţiei ulceraţiilor bucale; apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară: până la ameliorarea simptomelor (grad $\leq$ 1) şi reiniţierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):
• pneumonită neinfecţioasă grad 2,3;
• stomatită grad 2,3;
• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, şi grad 3,
• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,
• trombocitopenie - grad 2 (< 75, $\geq$ 50 x 10^9/I), până la revenirea la grad $\leq$ 1 ($\geq$ 75 x 10^9/I), grad 3 şi 4 (< 50 x 10^9/I), până la revenirea la grad $\leq$ 1 ($\geq$ 75 x 10^9/I), neutropenie - grad 3 (> 1, $\geq$ 0,5 x 10^9/l), până la revenirea la grad < 2 ($\geq$ 1 x 10^9/I), grad 4 (< 0,5 x 10^9/I), până la revenirea la grad $\leq$ 2,
• neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad $\leq$ 2 ($\geq$ 1,25 x 10^9/I) şi dispariţia febrei.

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:
• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
• stomatită - grad 4,
• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,
• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,
• neutropenie febrilă - grad 4.
• decizia medicului sau a pacientului

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

VII. Prescriptori

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

2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

I. Indicaţie - Tumori neuroendocrine nefuncţionale, nerezecabile sau metastatice, bine diferenţiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulţi cu boală progresivă.

II. Criterii de includere

1. Tumora neuro-endocrină bine diferenţiată (confirmat histologic)
2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Origine pulmonară sau gastro- intestinală (localizarea tumorii primare)
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate

5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

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

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:

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

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal)
2. infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică şi ocazional, letale)
3. reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală
5. cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

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

Pacienţii vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică:

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

V. Monitorizare

• imagistic - evaluare periodică prin ex CT/RMN;

• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - glicemie, funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă

• periodic - depistarea simptomelor care pot indica:

- boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;
- apariţiei ulceraţiilor bucale;
- apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant - până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) şi reiniţierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariţiei unor toxicităţi gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie - grad 3, trombocitopenie - grad 2 - 4, neuropenie (Erată G&G: neutropenie) - grad 3 - 4).

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,

• stomatită - grad 4,

• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,

• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,

• neutropenie febrilă - grad 4.

• decizia medicului sau a pacientului

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

VII. Prescriptori

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 162, cod (L01XE11): DCI PAZOPANIBUM

A. Indicaţia - Sarcoame de părţi moi

I. Criterii de iniţiere a tratamentului:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

a) Vârstă > 18 ani

b) ECOG 0 - 1

c) Funcţie hematologică, renală, hepatică şi cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

d) Diagnostic histopatologic de sarcom de ţesuturi moi, cu excepţia subtipurilor precizate în criteriile de excludere

e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

III. Criterii de excludere:

a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), **dermatofibrosarcoma protuberans**, sarcom miofibrobastic (Erată G&G: miofibroblastic) inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului

b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni

c) ICC clasa III - IV NYHA

d) Tulburări gastrointestinale severe

e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenţi anti-VEGF

f) Sarcină

g) hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Criterii de reducere a dozei:

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)

b) Criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului

c) Apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile

d) Apariţia pneumonitei interstiţiale

e) Apariţia ICC simptomatice

f) Apariţia QTc prelungit

g) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT (a se vedea rândul 1).

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii în absenţa beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg/zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puţin o oră înainte de masă sau la cel puţin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc)

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

B. Indicaţia - Carcinomul renal

I. Criterii de iniţiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

a) diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare

b) stadiu avansat al bolii dovedit imagistic

c) pacienţi care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepţia celor care au primit tratament anterior cu citokine

d) vârstă > 18 ani

e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

f) valori normale ale TA.

III. Criterii de excludere:

a) metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)

b) infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni

c) insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

d) hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

e) ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

f) diateze hemoragice, coagulopatii

g) plăgi dehiscente

h) fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

i) tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

j) sarcină, alăptare

k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

Atenţionări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor:

• care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,

• cu risc de hemoragie semnificativ crescut,

• cu risc de perforaţii sau fistule gastro-intestinale,

• cu interval QT prelungit preexistent,

• care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,

• cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienţii pediatrici: Siguranţa şi eficacitatea pazopanibului la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

V. Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic.

Pacienţii vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experienţă privind utilizarea pazopanib.

Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse.

IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);

b) criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;

c) apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

d) apariţia bolii pulmonare interstiţiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;

e) apariţia ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;

f) scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

g) prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

h) apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;

i) apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;

j) apariţia evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;

k) apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;

l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

m) apariţia sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;

n) creşterea bilirubinei peste creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib

o) creşterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;

p) În cazul hepatotoxicităţii induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:

- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN**: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale

- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN:** se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN:** Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

1. imagistic, prin examen CT/RMN;

2. periodic, pentru determinarea toxicităţii hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice;

3. periodic, pentru evaluarea modificărilor TA şi electrocardiografice (interval QTc);

4. periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

5. periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;
6. periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;
7. periodic, pentru identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
8. periodic, în vederea identificării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană;
9. periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

VII. Prescriptori

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM

I. Indicaţii:

Carcinomul medular tiroidian agresiv şi simptomatic, la pacienţi cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
b) Vârstă > 5 ani
c) ECOG 0 - 2
d) poate beneficia de tratament şi un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant
f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
g) Statusul mutaţiei RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienţii la care mutaţia genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de iniţiere a tratamentului va fi luată individual, în funcţie de evaluarea raportului risc-beneficiu.

III. Criterii de excludere:

a) Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)
c) Sarcină/alăptare
d) Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
f) Istoric de torsada vârfurilor
g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida şi Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid şi Dofetilid.

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

a) Toxicitatea cutanată.
b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
d) Insuficienţă cardiacă - La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

e) Alungirea intervalului QT - este dependenţa de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la iniţierea tratamentului, la 1, 3, 6 şi 12 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puţin un an. Se recomandă şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleaşi perioade.

După reducerea dozei de vandetanib datorita alungirii QT, trebuie aplicată aceeaşi schemă de monitorizare, precum şi după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienţii care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc > 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

f) Diaree - Pentru tratamentul diareii, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc şi electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.

g) Creşteri ale concentraţiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienţii trataţi cu vandetanib. Majoritatea creşterilor concentraţiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1 - 2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.

h) Boală interstiţială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienţii trataţi cu vandetanib şi unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea şi febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt şi trebuie iniţiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv şi pacientul trebuie tratat adecvat.

i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral şi observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu şi fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie şi status mintal modificat.

j) Inductori ai CYP3A4 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit etc.).

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeaşi oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicaţia medicului curant.

Doze la copii şi adolescenţi

Aria suprafeţei corporale (m^2)	Doza iniţială (mg)[a])	Creşterea dozei (mg)[b]) atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei iniţiale	Scăderea dozei (mg)[c])
0,7 - < 0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
0,9 - < 1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100 - 200 - 100 - 200 - 100 - 200 - 100	100 în fiecare a doua zi
1,2 - < 1,6	Schemă pentru 7 zile: 100 - 200 - 100 - 200 - 100 - 200 - 100	200 zilnic	100 zilnic
≥ 1,6	200 zilnic	300 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100 - 200 - 100 200 - 100 - 200 - 100

[a]) Doza iniţială este doza cu care trebuie început tratamentul.
[b]) Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m^2 nu au fost investigate în studiile clinice la copii şi adolescenţi.
[c]) Pacienţii cu o reacţie adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puţin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacţiile adverse s-au remis complet.

Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani).
Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

VII. Monitorizare:

- imagistic - CT/RMN iniţial la 3 luni după iniţierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni
- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni
- TA şi EKG (interval QTc) şi electroliţi (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant
- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni

La pacienţii la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM</u>

I. Definiţia afecţiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi netrataţi anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienţii cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidenta mutaţia activatoare genei Receptorului Factorului de Creştere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

a) vârstă > 18 ani
b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
c) mutaţie activatoare a genei receptorul factorului de creştere epidermal (EGFR) prezentă
d) fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Nota:

1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrată cu peste 6 luni în urmă.
2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.
3) Dacă s-a întârziat determinarea mutaţiei EGFR activatoare şi pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice şi ulterior la detectarea mutaţiei să se treacă la administrarea de afatinubum.

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
2. insuficienţă renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienţii cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializaţi)
3. insuficienţă hepatică severă
4. boală pulmonară interstiţială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbţie, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA
7. alăptarea, sarcina.

Atenţionări:

1. În cazul în care trebuie administraţi inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi o dată pe zi) după administrarea afatinib.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib şi timp de cel puţin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza zilnică recomandată iniţial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puţin 3 ore înainte şi cel puţin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunţa la doza omisă.

Pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienţii vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficienţă renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficienţă hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creştere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienţii care tolerează o doză iniţială de 40 mg/zi (de exemplu absenţa diareei, erupţie cutanată tranzitorie, stomatită şi alte reacţii adverse de grad CTCAE > 1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutaţia EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienţi la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacţiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacţii adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului şi reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, aşa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacţiilor adverse

Reacţii adverse CTCAE3*[a])	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere*[b])	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită*[c]) sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1*[b])	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg*[d])

Notă

*[a]) Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

*[b]) în caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

*[c]) > 48 de ore de diaree şi/sau > 7 zile de erupţie cutanată tranzitorie

*[d]) Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

• acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstiţială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului şi iniţiat tratamentul corespunzător.

• apariţia diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.

• apariţia reacţiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.

• dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

• dezvoltarea insuficienţei hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului

• apariţia keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

• reducerea fracţiei de ejecţie impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

• apariţia insuficienţei renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei< 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

• imagistic (CT sau RMN sau PET)

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstiţială

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia sau agravarea erupţiilor cutanate.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia reacţiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupţii cutanate/acnee, paronichie şi stomatită) în special la pacienţii de sex feminin, la cei cu greutate mică şi la cei cu insuficienţă renală preexistentă

• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienţii cu factori de risc cardiovascular şi cei cu afecţiuni care pot influenţa FE(VS).

• periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea şi tratarea afecţiunilor oculare

• periodic pentru detectarea insuficienţei renale.

VIII. Prescriptori.

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

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM

I. Indicaţie:

Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv

II. Criterii de includere:

- pacienţi adulţi cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, trataţi anterior cu unul sau mai mulţi inhibitori de tirozinkinază şi la care administrarea de imatinib, nilotinib şi dasatinib nu este considerată o opţiune terapeutică adecvată.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă hepatică

IV. Tratament:

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariţie a eşecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

• Manifestări toxice hematologice (neutropenie. trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:

- dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mmc şi/sau trombocite sub 50.000/mmc: se opreşte bosutinibul până la creşterea neutrofilelor peste 1000/mmc şi a trombocitelor peste 50.000/mmc.
- se reia tratamentul la aceeaşi doză dacă corecţia acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,
- dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.

• Manifestări toxice de cauză nehematologică:

- În cazul apariţiei unei toxicităţi non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt şi acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariţia toxicităţii. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.
- Toxicitate hepatică;
- dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x şi poate fi reluat apoi la 400 mg.
- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5 x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
- de asemenea, dacă apar creşteri ale transaminazelor ≥ 3 x faţă de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2 x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2 x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- Diaree severă (grad 3 - 4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacţiile adverse ale Institutului Naţional de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere şi reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicităţii la un grad ≤ 1.

• insuficienţă renală moderată (valoarea CrCL între 30 şi 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic

• insuficienţă renală severă (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemiaQSLQrg).

- monitorizare hepatică şi renală;

- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea bosutinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

- Patologia gastrointestinal preexistenta poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranţa la tratament
2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V. Prescriptori:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 166, cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Prezenţa mutaţiei BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienţii cu melanom malign cu alte tipuri de mutaţii BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptarea sunt contraindicaţii relative (vezi mai jos punctul IV)

• Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Statusul mutant al BRAF V600

• Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată şi evaluată histopatologic

• Examen ORL

• Examen ginecologic şi urologic

• Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT

• Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menţine regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în acelaşi timp.

Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienţi:

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea vemurafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (> 65 de ani).

Insuficienţă renală - la pacienţii cu insuficienţă renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie atent monitorizaţi

Insuficienţă hepatică - la pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută şi trebuie atent monitorizaţi.

Alăptarea - nu se cunoaşte dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuţi/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilităţii. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la şobolani şi câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficienţa contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib creşte expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)

- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.

- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauţie şi trebuie monitorizat INR.

- Vemurafenib poate creşte expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudenţă şi luată în considerare scăderea dozei şi/sau monitorizarea

suplimentară a concentraţiei medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetică vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influenţează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).

- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menţine eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potenţial inductor mai mic.

- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creşteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) şi bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab şi vemurafenib.

Modificarea dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menţine doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

a. Prima apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3

- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).

b. A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după întreruperea tratamentului

- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

c. A 3-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după a 2-a reducere a dozei

- Întrerupeţi permanent.

C. Grad 4

a. Prima apariţie a oricărui EA de grad 4

- Întrerupeţi permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

b. A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 4 sau persistenţa oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei

- Întrerupeţi permanent.

Observaţii:

- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară şi/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)

- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.

- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic

• Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.

• Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib

• EKG, ionograma serică şi examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT.

• Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităţilor oftalmologice

• Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor

Reacţie de hipersensibilitate - au fost raportate reacţii grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacţiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens- Johnson, erupţie cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienţii care prezintă reacţii severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacţii dermatologice - au fost raportate reacţii dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piaţă a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacţia adversă la medicament însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS). La pacienţii care prezintă o reacţie dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potenţarea toxicităţii determinate de iradiere - s-a raportat reapariţia leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienţii trataţi cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauţie atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienţii cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaşte că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) şi valorile electroliţilor (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toţi pacienţii înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament şi după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Iniţierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienţii cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depăşeşte 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate şi factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizaţi. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms şi utilizând o doză mai mică. Dacă creşterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât şi o modificare faţă de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie supuşi unei examinări a capului şi gâtului, constând cel puţin din inspecţia vizuală a mucoasei orale şi palparea ganglionilor limfatici, înaintea iniţierii tratamentului şi la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienţii trebuie supuşi unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului şi la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea şi la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice şi ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non- CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la iniţierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

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

Alte afecţiuni maligne - datorită mecanismului de acţiune, vemurafenib poate determina progresia afecţiunilor maligne asociate cu mutaţii RAS. Trebuie cântărite cu atenţie beneficiile şi riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienţii cu o afecţiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutaţia genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită şi ocluzie a venei retiniene la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie monitorizaţi oftalmologic cu atenţie.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienţii trataţi cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei şi a lipazei serice precum şi prin teste imagistice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele şi fosfataza alcalină) şi ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea iniţierii tratamentului şi monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creşterea creatininei serice la nefrită interstiţială acută şi necroză tubulară acută.

Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului şi monitorizată în timpul tratamentului, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienţii cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate uşoară până la severă. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienţii trebuie sfătuiţi să poarte haine protectoare şi să utilizeze creme cu factor de protecţie mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) şi balsam de buze (factor de protecţie solară ≥ 30), pentru a fi protejaţi împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.

• Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM</u>

I. Indicaţii

1. Tratamentul de prima intenţie al adulţilor cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv).

2. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)

3. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

II. Criterii de includere

• Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH şi/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2

• Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă - funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renale adecvate

III. Criterii de excludere

• insuficienţă hepatică severă

• hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienţi

IV. Posologie

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicităţii în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

• Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3 - 6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) şi biochimice.

• Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice şi renale.

VI. Întreruperea tratamentului

• Insuficienţă hepatică severă

• Prelungirea intervalului QTc de gradul 4

• Pneumonită

• Creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale.

• A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

VII. Prescriptori:

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 168, cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - Carcinomul renal

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom renal în stadiu avansat după eşecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

II. Criterii de includere:

• diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)

• progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinkinază sau citokine, evidenţiată utilizând criteriile RECIST

• vârstă > 18 ani

• probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:

• FEVS normală.

III. Criterii de excludere:

• administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic

• infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni

• TVP, TEP, în ultimele 6 luni

• insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

• ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat

• sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm şi pentru care nu există dovezi de rezoluţie documentate endoscopic
• diateze hemoragice, coagulopatii
• plăgi dehiscente
• fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
• sarcină.
• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
• insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

Atenţionări:

• Axitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice şi trombotice sau care au astfel de antecedente.

• Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenţia medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.

• Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

• Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.

• Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

IV. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza iniţială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creşterea sau scăderea dozei, în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza iniţială de 5 mg de două ori pe zi fără reacţii adverse > gradul 2 (adică fără reacţii adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacţiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepţia cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleaşi criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi şi, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

1. agravarea insuficienţei cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib

2. persistenţa hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienţii care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului şi reiniţierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.

3. prezenţa semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib

4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib

5. insuficienţa hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)

6. scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului

7. apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei

8. apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului

9. apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

10. apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

• imagistic, prin examen CT/RMN

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficienţă cardiacă

• periodic, pentru evaluarea FE_{vs}

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale şi trataţi corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienţii cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizaţi pentru a depista apariţia hipotensiunii arteriale.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă

• periodic, pentru evaluarea funcţiei tiroidiene

• periodic pentru detectarea creşterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului

• periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariţia evenimentelor venoase embolice şi trombotice şi a evenimentelor arteriale embolice şi trombotice

• periodic pentru depistarea simptomelor de perforaţie gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale

• periodic pentru detectarea afecţiunilor cutanate şi ale ţesutului subcutanat

• periodic pentru depistarea agravării proteinuriei şi apariţia sau agravarea insuficienţei renale

• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 169, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicaţie:

- Mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică)

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

- Mielofibroză secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esenţială (TE) Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

- Policitemia vera (PV)

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Mielofibroza

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi cu:

• mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
• mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.

Policitemia Vera

- tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree

• Rezistenta la hidroxiuree:

1. Tromboze sau hemoragii

sau

2. Simptome persistente legate de boala

sau

După 3 luni de tratament cu HU la o doza ≥ 2 g/zi:

a. Necesar de flebotomii pentru a menţine nivelul hematocrit < 45%

sau

b. Numărul de leucocite > 10 x 10^9/l şi numărul de trombocite > 400 x 10^9/l

sau

c. Reducerea splenomegaliei ≤ 50% sau eşec în obţinerea dispariţiei simptomatologiei determinate de splenomegalie

• Intoleranta la hidroxiuree

1. Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obţine un răspuns complet sau parţial:

a. Număr absolut de neutrofile < 1,0 x 10^9/l sau
b. Număr de trombocite < 100 x 10^9/l sau
c. Hemoglobină < 10 g/dl

sau

2. Toxicitate non-hematologică la orice doza de HU:

a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau
b. Manifestări mucocutanate sau
c. Simptome gastro-intestinale sau
d. Pneumonită sau
e. Febră

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
2. Sarcina
3. Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primară (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

• Criterii majore (obligatorii):

- Proliferare megacariocitară şi atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
- Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV şi alte neoplazii mieloide
- Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidenţierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.

• Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):

- Leucoeritroblastoza
- Creşterea nivelului seric al LDH
- Anemie
- Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) şi post Trombocitemie Esenţială (TE) (Conform IWG-MRT (Internaţional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

• Post PV:

- Criterii necesare (obligatorii):

o Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
o Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
- Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
o Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive
o Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
o Splenomegalie evolutivă
o Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpiraţii nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută

• Post TE:
- Criterii necesare (obligatorii):
o Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
o Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
- Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
o Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal
o Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
o Splenomegalie evolutivă
o Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febra de origine necunoscută
o Valori crescute ale LDH

C. Policitemia vera (Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

• Criterii majore
o Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbaţi sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbaţi şi > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.
o Biopsie a măduvei osoase care să evidenţieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoţită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
o Prezenţa mutaţiei la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.

• Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore şi criteriul minor)
o Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

V. Tratament:

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

- Mielofibroza primară/secundară:

Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100000/mmc şi 200000/mmc, şi
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200000/mmc.
- există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50000/mmc şi < 100000/mmc. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Ajustările dozei:

- Dozele trebuiesc crescute treptat pe baza profilului de siguranţă şi eficacitate.
- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mmc sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mmc. După revenirea numărului de trombocite şi neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi

şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100000/mmc, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.

- Doza iniţială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.

- Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

- Insuficienţă renală:

• La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza iniţială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienţii cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi.

• Doza iniţială la pacienţii cu MF şi boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15 - 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă şi numai în ziua efectuării acesteia.

o doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite între 100000/mm^3 şi 200000/mm^3.

o doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite > 200000/mm^3.

o dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare şedinţă de dializă.

- Insuficienţă hepatică:

• La pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică, doza iniţială recomandată în funcţie de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% şi va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii.

- Policitemia vera (PV)

Doza iniţială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl şi este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.

- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.

- doza iniţială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.

- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

- Insuficienţă renală:

• Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi insuficienţă renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.

• Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

- Insuficienţă hepatică:

• La pacienţii cu orice insuficienţă hepatică, doza iniţială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii medicamentului

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente. Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-şi administreze doza următoare aşa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului:

- înainte de iniţierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicaţiilor clinice.
- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creşteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) şi trigliceride).
- examinarea cutanată periodică la pacienţii care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase şi carcinom cu celule Merkel, la pacienţii trataţi cu ruxolitinib; celor mai mulţi dintre aceşti pacienţi li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree şi au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fără a putea fi stabilită o relaţie cauzală cu administrarea ruxolitinib.
- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))

Criterii de întrerupere a tratamentului:

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului.
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.
- intoleranţa la tratament

VI. Prescriptori:

1. iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM

I. Indicaţia terapeutică

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost trataţi anterior cu sorafenib

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani

• Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienţilor deja diagnosticaţi cu ciroză

• Pacienţi cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecţie, transplant hepatic, ablaţie locala, chimio-embolizare sau Sorafenib

• Eşec al tratamentului anterior cu Sorafenib

• Toleranta buna la tratamentul anterior cu Sorafenib, definita prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puţin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib

• Funcţie hepatica conservata (în opinia medicului curant)
• Parametri hematologici, hepatici, renali şi de coagulare adecvaţi (în opinia medicului curant)
• status de performanţă ECOG - 0, 1

CRITERII DE EXCLUDERE

• transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
• tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib
• oprirea definitiva a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicităţii legata de Sorafenib
• afectare cardiaca (în opinia medicului curant)
• insuficienta hepatica scor Child-Pugh B sau C

III. Doze şi mod de administrare

Doze

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

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

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

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei şi măsurile care trebuie luate în cazul reacţiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară - se găsesc în RCPul produslui (Erată G&G: produsului).

Regorafenib trebuie administrat la aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, după o masă uşoară care conţine mai puţin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă uşoară (cu un conţinut lipidic scăzut) include 1 porţie de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere şi 1 ceaşcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienţă hepatică

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

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte expunerea, siguranţa şi eficacitatea între pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste) şi cei mai tineri.

Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:

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

CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

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

- ***Eşecul tratamentului*** (pacienţii cu progresie radiologică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorinţa pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificărilde (Erată G&G: modificările) de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranţei globale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi, iar expunerea poate fi crescută la aceşti pacienţi.

Infecţii

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

Hemoragie

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

Perforaţie şi fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienţii care dezvoltă perforaţii sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă şi infarct

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

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariţiei unei crize hipertensive.

Anevrisme şi disecţii arteriale

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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la bărbaţi şi femei

Femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

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

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

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

I. Indicaţii:

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

II. Criterii de includere

• Melanom malign avansat local şi sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic şi testat genetic pentru depistarea mutaţiei BRAF V600 E sau K (prezenţa)

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţa (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
• Funcţie hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

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

Doze

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

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:
• Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
• A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
• A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în în funcţie de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)
• Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.
• Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.
• Grad 4

Opriţi permanent tratamentul sau întrerupeţi-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Notă

*) Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

• hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
• ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni)
• examen clinic şi imagistic - CT torace şi abdomen nativ şi cu substanţa de contrast
• monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate şi/sau non-cutanate
• evaluare dermatologică a tuturor pacienţilor înaintea iniţierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru

depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.

• consult oftalmologie şi monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie şi dureri la nivelul ochilor

• în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienţii trebuie, ulterior, monitorizaţi (amilaza şi lipaza serică)

• monitorizarea suplimentară a INR la pacienţii care primesc tratament cu dabrafenib şi warfarină

• monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Decesul pacientului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)

• Toxicităţi inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmice, creatinină > 1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)

• Temperatura este ≥ 38,5° C (la latitudinea medicului curant)

• Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

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

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

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.

2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie completă.

II. Criterii de includere

1. Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

2. A. Melanom malign avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), **sau**

B. Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecţia completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicaţia de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)

3. Prezenta mutaţiei BRAF V600 (pentru ambele indicaţii)

4. Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Alăptarea

• Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF

• interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)

• FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)

IV. Posologie

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicaţia de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu

apare recurenta (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

Doze omise

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

Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghiţite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib şi trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienţi:

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

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

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

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

Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

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

Asocierea cu alte medicamente:

• Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcţie de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Doza iniţială - 150 mg de două ori pe zi
- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

- Doza iniţială - 2 mg o dată pe zi
- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi
- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi
- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Statusul mutant al BRAF V600

• Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)

• Examen ginecologic şi urologic (dacă medicul curant consideră necesar)

• Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)

• Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

a. Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

b. Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.

c. Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

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

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

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

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

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

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

Insuficienţă renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeaşi doză.

Erupţii cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

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

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

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

1. Decesul pacientului

2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.

3. Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.

4. Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM

I. Indicaţii terapeutice

- Pacienţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistenţă la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib sau nilotinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I
- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistenţă la dasatinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulţi cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutaţie genetică denumită mutaţie T315I:

• leucemie mieloidă cronică (LMC)
• leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani
- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepţie eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaţilor li se va recomanda să nu procreeze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza iniţială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienţii cu LMC-fază cronică care au obţinut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite şi factorii de creştere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice şi non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienţii cu reacţii adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creşterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate iniţial, conform indicaţiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:

• creşterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentraţiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1;

• Pancreatită de gradul 3: Apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;

• Pancreatită de gradul 4: se opreşte administrarea ponatinib.

- când număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,0 x 10^9/l sau trombocite < 50 x 10^9/l sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:

• prima apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza iniţială de 45 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l

• a doua apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/L şi trombocite ≥ 75 x 10^9/L

• a treia apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l

- în cazul reacţiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienţii ale căror reacţii adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib şi se poate avea în vedere creşterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariţia reacţiei adverse, conform indicaţiilor clinice).

- afectarea funcţiei hepatice: (creştere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib

• apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se monitorizează funcţia hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 3 x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

• apariţie la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

• apariţie la doza de 15 mg: se opreşte administrarea ponatinib

• creşterea AST sau ALT ≥ 3 x VN concomitent cu creşterea bilirubinei > 2 x VN şi a fosfatazei alcaline < 2 x VN: se opreşte administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

• înaintea începerii tratamentului

- evaluarea funcţiei cardiace şi vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcţiei hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.

• periodic

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicaţiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni şi apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reacţii adverse severe (pancreatita grad 4; insuficienţa hepatică severă; ocluzie vasculară etc.)
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- eşecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

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

I. Indicaţia terapeutică

CABOZANTINIB este indicat în tratamentul carcinomului celular renal (CCR) în stadiu avansat, la adulţi care au urmat anterior o terapie ţintită asupra factorului de creştere al endoteliului vascular (FCEV).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani

• pacienţi cu diagnostic citologic sau histologic de neoplasm renal cu celule clare

• pacienţi care au primit deja cel puţin o linie de tratament TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)

• progresie tumorala confirmata radiologic în timpul ultimului tratament TKI anti VEGF sau în timpul celor 6 luni după tratamentul cu TKI anti VEGF

• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2

• funcţie hematologica, renala şi hepatica adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

• pacienţii cu status de performanţă > 2

• tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al cailor TORC/PI3k/ART sau pacienţi care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib şi au prezentat progresie sau toxicitate

• pacienţi cu funcţie biologica alterata (în opinia medicului curant)

• pacienţi cu afecţiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbţia medicamentului pe cale orală

III. Doza şi mod de administrare

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

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi nu trebuie să fie zdrobite. Pacienţii trebuie instruiţi să nu consume alimente cu cel puţin 2 ore înainte de şi timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

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

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariţie a reacţiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Monitorizarea tratamentului:

ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:

• Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT)

• Alte analize de biochimie (creatinina; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)

• Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei

• Evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie)

• Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen şi pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

- ***Eşecul tratamentului*** (pacienţii cu progresie radiologica/deteriorare clinica)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorinţa pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici

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

Pacienţi cu insuficienţă renală

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienţi.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru aceşti pacienţi. Nu există experienţă clinică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerele pacienţilor de sex masculin trataţi cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienţii de sex masculin şi feminin, precum şi partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 4 luni după încheierea terapiei.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidenţiat efecte embrio-fetale şi teratogene. Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă cabozantinibul şi/sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potenţiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu cabozantinib şi timp de cel puţin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175, cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• Leucemie limfatică cronică (LLC)

• Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)

• Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.

• Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• pacienţii **adulţi** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatică** cronică (LLC) sau **limfom limfocitic cu celule B mici** (SLL)

- ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab

- pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie

- în asociere cu bendamustina şi rituximab (BR) la pacienţii cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară.

- boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit

• pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu **Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM)** care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie

• pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu **Macroglobulinemie Waldenstrom**

- care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.

- cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară - în monoterapie

- În asociere cu Rituximab

• **diagnostic confirmat** de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză şi dozări)

CRITERII DE EXCLUDERE

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• sarcină

• insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C

III. TRATAMENT:

• comprimate filmate, concentraţie 140 mg, 280 mg, 420 mg şi 560 mg

• capsule, concentraţie 140 mg

Doze

• Pentru **LLC** sau **SLL** doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de **420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi**, administrate oral

• Pentru **LCM** doza de ibrutinib recomandată este de **560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi**, administrate oral

• Pentru **MW** doza de ibrutinib recomandată este de **420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi**, administrate oral

Medicamente asociate

• Pentru tratamentul asociat cu BR:

- Doza de bendamustină este de 70 mg/m^2 administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 şi 3, şi în Ciclurile 2 - 6, în Zilele 1 şi 2 timp de până la 6 cicluri.

- Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m^2, în primul ciclu, Ziua 1, şi la o doză de 500 mg/m^2 în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua.

• Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 şi 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărţită între ziua 1 (100 mg) şi ziua 2 (900 mg)

În cazul utilizării IMBRUVICA în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca IMBRUVICA să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeaşi zi

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi.

Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă şi nu trebuie sparte sau mestecate. NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

Contraindicaţii

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Sarcină

• la pacienţii trataţi cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare

Ajustarea dozelor

• tratamentul cu ibrutinib trebuie **întrerupt** pentru oricare **toxicitate non-hematologică grd > 3, neutropenie grd > 3 cu infecţie sau febră sau toxicitate hematologică grd. 4.**

• după rezolvarea completă sau reducerea toxicităţii la grd 1, tratamentul se reia cu aceeaşi doză; dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 140 mg/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu încă 140 mg/zi;

• dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunţă la tratamentul cu ibrutinib.

Apariţia toxicităţii	**Modificarea dozei după recuperare**	
	LCM	**LLC/SLL/MW**
Prima	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
A patra	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB

• pentru pacienţii **vârstnici** nu este necesară ajustarea dozei.

• **insuficienţa renală** - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală; la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.

• **insuficienţa hepatică** - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child-Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate.

Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.

Interacţiuni medicamentoase

• Medicamentele care au un mecanism de acţiune **care inhibă puternic sau moderat CYP3A** potenţează acţiunea ibrutinib şi trebuiesc evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

- În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puţin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.

- În cazul inhibitorilor moderaţi: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.

• Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care **inhibă uşor** CYP3A.

• Utilizarea concomitentă a **inductorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4** trebuie evitată deoarece scad concentraţia plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacientului pentru lipsa eficacităţii.

Inductorii slabi pot fi utilizaţi concomitent cu ibrutinibul cu condiţia monitorizării pacienţilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Perioada de tratament.

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

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi infecţii, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcţiei hepatice, renale, electroliţilor, EKG; efectuarea iniţial şi apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia febrei, neutropeniei şi infecţiilor şi trebuie instituită terapia antiinfecţioasă adecvată, după caz.

La pacienţii cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecţii acute şi antecedente de fibrilaţie atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienţilor pentru fibrilaţie atrială. Pacienţii care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluaţi clinic şi EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacienţilor care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament şi luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liza tumorală.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstiţială.

V. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

• Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL şi LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

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

• Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

• când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;

• când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;

• când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;

• sarcină.

PARTICULARITĂŢI:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

• după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC/SLL trataţi cu ibrutinib, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.

• această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.

• apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.

ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

• ibrutinib **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla**.

• **Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - NU** trebuie administraţi concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi **uleiul de peşte** şi **preparatele cu vitamina E**.

• Tratamentul cu ibrutinib **trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi postoperator** în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.

• În caz de **leucostază** trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.

• În prezenţa semnelor de boală pulmonară interstiţială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib şi se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile şi beneficiile tratamentului cu ibrutinib şi în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.

• La pacienţii cu fibrilaţie atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.

• La pacienţii cu fibrilaţie atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.

• La pacienţii cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauţie şi monitorizare atentă.

• În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepţie.

• alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib

• risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:

- testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
- la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice
- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.

VII. PRESCRIPTORI

• Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

Cancerul pulmonar

I. Indicaţii

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), trataţi anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

• Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.

• Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experienţă

• Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică

• Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)

III. Criterii de excludere

• Insuficienţă hepatică moderată sau severă

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Absenţa rearanjamentelor genei ALK.

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie iniţiat şi supervizat de un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă şi validată pentru identificarea pacienţilor cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competenţă în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în acelaşi moment al zilei. Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existenţa unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în acelaşi moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă uşoară până la completă. Capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienţii care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei şi/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcţie de siguranţă şi tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacţii adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient şi tratarea reacţiilor adverse cu măsuri standard de susţinere.

Reducerea dozelor se va face conform indicaţiilor şi recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3 - 6 luni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• În cazul apariţiei efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă deoarece nu există experienţă privind administrarea ceritinib la această populaţie.

Insuficienţă hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauţie deosebită la tratarea pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă şi doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele limitate privind siguranţa şi eficacitatea ceritinib la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienţii cu vârste de peste 85 ani.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea ceritinib la copii şi adolescenţi cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauza)

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepţie extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib şi timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidenţierea efectelor toxice asupra funcţiei de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă ceritinib/metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidenţierea progresiei imagistice la pacienţi care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.

• Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM</u>

I. Indicaţii

Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absenţa "crizei viscerale" simptomatice*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice şi/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficienţă de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate şi la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situaţii:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienţi cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

---

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: paciente cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib 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 plus palbociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi/sau progesteronici) 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.

III. Criterii de excludere din tratament:

- 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

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare. Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib şi inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 şi ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinaţia palbociclib plus fulvestrant şi pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonişti de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib 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.
- 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 palbociclib are proprietăţi mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);
- toxicităţi inacceptabile;
- dacă din cauza reacţiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 178, cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB

Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicaţii: Osimertinib este indicat pentru:

• tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)

• tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani

b) status de performanţă ECOG 0-2

c) pacienţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat şi cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) - pentru indicaţia de primă linie de terapie moleculară sau cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR - pentru indicaţia de terapie moleculară de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR);

d) prezenţa mutaţiei pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de ţesut sau AND tumoral circulant (ADNtc) obţinut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă şi rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariţiei rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicaţia de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR - pentru indicaţia de linia 1 nu este necesară prezenţa mutaţiei T790M)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) Insuficienţa hepatică severă: siguranţa şi eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu este recomandată.

b) Boală interstiţială pulmonară/pneumonită

c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puţin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea iniţială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)

d) Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă

e) Pacienţii care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă

f) Pacienţi cu sindrom congenital de QT prelungit

g) Sarcina/alăptarea

h) Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeaşi oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcţie de parametrii individuali de siguranţă şi tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienţi

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă, greutate corporală, sex, rasă şi statutul de fumător.

VI. Monitorizare:

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB

I. Indicaţia terapeutică

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, trataţi anterior cu crizotinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani,

• neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutaţie ALK pozitivă, stadiul III B sau IV.

• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2

• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

• pacienţii cu status de performanţă > 2

• hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi

III. Doza şi mod de administrare

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de iniţiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii intolerabile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienţii îşi pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienţii nu trebuie să-şi administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienţii trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

Ajustarea dozelor

Gestionarea reacţiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienţii nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile În RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Monitorizarea tratamentului:

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conţine:

- Examene imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecţiunii - examen Computer tomograf/RMN/alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT etc.) în funcţie de decizia medicului curant;
- Evaluare biologica (biochimie, hematologie etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ŞI A TOXICITĂŢII:

- evaluare imagistică la un interval de 8 - 12 săptămâni (în funcţie de posibilităţi)
- 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

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu *Alectinib*

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

- ***Eşecul tratamentului*** (pacienţi cu progresie radiologică, în absenta beneficiului clinic)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorinţa pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Efectul vârstei, greutăţii corporale, rasei şi sexului

Datele privind pacienţii cu valori foarte mari ale greutăţii corporale (> 130 kg) nu sunt disponibile

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficienţă înaltă pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul şi trebuie avertizate cu privire la efectele potenţiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 180, cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

1. LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDA (LAM) CU MUTAŢIE FLT3

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• leucemie acută mieloida (LAM) cu mutaţie FLT3

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

• Pacienţii adulţi nou diagnosticaţi cu leucemie acută mieloida (LAM), cu mutaţie FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducţie cu daunorubicină/antracicline şi citarabină şi de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienţii cu răspuns complet, ca tratament de întreţinere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienţii cu LAM trebuie să se obţină o confirmare a mutaţiei FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD])

III. CONTRAINDICAŢII:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se dipista (Erată G&G: depista) apariţia toxicităţilor legate de midostaurin

• Sarcina şi alăptarea

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

Tratamentul cu midostaurin trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.

Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghiţite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate şi a se evita gustul neplăcut al conţinutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală şi în funcţie de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8 - 21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducţie şi consolidare, iar ulterior, la pacienţii cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreţinere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienţii cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiţionare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienţii cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 - Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei şi oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienţi cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducţie, consolidare şi întreţinere	Infiltrate pulmonare de grad ¾	Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeaşi doză când infiltratul ajunge la grad ≤ 1.
	Alte toxicităţi non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicităţile considerate a fi cel puţin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2, apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec şi ≤ 500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza iniţială în ciclul următor, cu condiţia ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza iniţială. Dacă modificările intervalulului (Erată G&G: intervalului) QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalulului (Erată G&G: intervalului) QTc se ameliorează.
Numai întreţinere	Neutropenie de grad 4 (NAN < 0,5 x 10^9/l)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori ≥ 1,0 x 10^9/l, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN < 1,0 x 10^9/l) persistă > 2 săptămâni şi se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se opreşte definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad ½	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienţii o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:

• Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la iniţierea tratamentului.

• Orice infecţie gravă activă trebuie să fie controlată înainte de iniţierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor, inclusiv orice infecţii asociate dispozitivelor şi, dacă se stabileşte un

diagnostic de infecţie, trebuie instituit promp (Erată G&G: prompt) tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.

• În cazul pacienţilor cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauţie iar aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul iniţial şi în timpul tratamentului).

• Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonara interstiţială (BPI) sau pneumonită şi tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).

• Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin şi să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepţie de tip barieră.

• Din cauza posibilelor reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului

• Precauţii şi monitorizare atenta la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie."

2. MASTOCITOZA SISTEMICĂ

l. Indicaţia terapeutică: Mastocitoza Sistemică (MS)

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe aceasta indicaţie, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Diagnosticul mastocitozei sistemice

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă şi/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).

Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

• Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate;

• Mutaţii activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte ţesuturi;

• Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 şi/sau CD2;*

• Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienţii cu o boală hematologică mieloidă asociată).

Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplineşte **1 criteriu major şi 1 criteriu minor**, sau **3 criterii minore**.

CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" şi "C".

Semne "B": apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite şi expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidenţierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (şi/sau > 1% prin citometrie în flux) şi nivelul seric al triptazei > 200 μg/l

2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, şi criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)

3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie şi/sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficienţă de organe.

Semne "C":

Apreciează insuficienţa de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile < 1,0 x 10^9/l, hemoglobină < 10 g/dl şi/sau trombocite < 100 x 10^9/l), datorită disfuncţiei medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare cu semne de malignitate
2. hepatomegalie cu insuficienţă hepatică şi/sau ascită şi/sau hipertensiune portală
3. splenomegalie - splină palpabilă cu hipersplenism
4. malabsorbţie cu hipoalbuminemie şi pierdere în greutate
5. leziuni osteolitice semnificative şi/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienţii adulţi cu:

- Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

MS-NHA = MS cu semne displazice sau proliferative în ţesutul hematopoietic

MSA = MS cu cel puţin 1 semn C

LCM = peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienţi
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenţi ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

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

Tratamentul cu midostaurin trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu afecţiuni hematologice.

Doze

Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.

Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant.

Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Doze omise

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia doza următoare la ora programată.

Dacă apar vărsăturile, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară de midostaurin, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienţii cu vârsta peste 65 ani.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Experienţa clinică la pacienţii cu insuficienţă renală severă este limitată şi nu sunt disponibile date la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu au fost efectuate studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea midostaurin la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, şi nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei şi oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienţi cu MSA, MS-NHA sau LCM

Criterii	Administarea (Erată G&G: Administrarea) dozelor de Midostaurin
NAN < 1,0 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii fără LCM sau NAN sub 0,5 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii cu valoare NAN iniţială de 0,5 - 1,5 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la ≥ 1,0 x 10^9/l, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de > 21 zile şi se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Număr de trombocite sub 50 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii fără LCM sau număr de trombocite sub 25 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii cu număr iniţial de trombocite de 25 - 75 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu 50 x 10^9/l, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de > 21 zile şi se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Valoarea hemoglobinei sub 8 g/dl atribuită Midostaurin la pacienţii fără LCM sau anemie cu potenţial letal, atribuită Midostaurin la pacienţii cu valoare iniţială a hemoglobinei de 8 - 10 g/dl	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8 g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de > 21 zile şi se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Greaţă şi/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei anti-emetice optime	Se întrerupe administrarea Midostaurin timp de 3 zile (6 doze), apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte treptat doza la 100 mg de două ori pe zi.
Alte toxicităţi non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ? 2, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ? 2 în maximum 21 zile

	sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin.
NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome uşoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potenţial fatal.	

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

• *Neutropenie şi infecţii*

Numărul de limfocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la iniţierea tratamentului. La pacienţii care dezvoltă neutropenie severă inexplicabilă, tratamentul cu midostaurin trebuie întrerupt sau oprit definitiv la pacienţii care dezvoltă neutropenie severă recidivantă sau prelungită, care este suspectată a fi asociată cu administrarea

Orice infecţie gravă activă trebuie să fie controlată înainte de iniţierea tratamentului Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor, inclusiv orice infecţii asociate dispozitivelor şi, dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.

• *Disfuncţie cardiacă*

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică au fost excluşi din studiile clinice. În cazul pacienţilor cu risc, midostaurin trebuie utilizat cu precauţie, iar aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul iniţial şi în timpul tratamentului). La pacienţii care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente şi/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauţie. Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

• *Toxicitate pulmonară*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită şi tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).

• *Toxicitate embriofetală şi alăptare*

Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului şi să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepţie de tip barieră. Din cauza posibilelor reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.

• *Insuficienţă hepatică severă*

Trebuie luate măsuri de precauţie când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, pentru a se identifica apariţia toxicităţii.

• *Insuficienţă renală severă*

Trebuie luate măsuri de precauţie când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se identifica apariţia toxicităţii.

• *Interacţiuni*

Trebuie luate măsuri de precauţie când se prescrie administrarea de midostaurin concomitent cu medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A4, cum sunt următoarele şi nu numai: antifungice (de exemplu, ketoconazol), anumite antivirale (de exemplu, ritonavir), antibiotice macrolide (de exemplu, claritromicină) şi nefazodon, dat fiind că acestea cresc concentraţiile plasmatice ale midostaurin, mai ales când se re(ia) tratamentul cu midostaurin. Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4.

În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se depista apariţia toxicităţilor legate de midostaurin.

Excipienţi

Medicamentul conţine hidroxistearat de macrogolglicerol, care poate determina apariţia disconfortului stomacal şi diareei.

O doză de 100 mg de medicament conţine aproximativ 14 vol.% etanol, care corespunde cu 333 mg alcool. Acesta este echivalentul a 8,4 ml de bere sau 3,5 ml de vin. Alcoolul poate fi nociv la pacienţii cu probleme legate de consumul de alcool, epilepsie sau probleme hepatice sau în timpul sarcinii sau alăptării.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariţia unor toxicităţi inacceptabile sau intoleranţă.

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului - pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parţial (RP), îmbunătăţire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.

- RC toate cele 4 criterii cel puţin 12 săptămâni:
  - o lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat
  - o triptaza serică < 20 ng/ml
  - o remisiune hematologică periferică cu neutrofile > 1 x 10^9/l, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > 100 x 10^9/l
  - o hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie
- RP toate cele 3 criterii cel puţin 12 săptămâni în absenţa RC şi progresiei de boală (PB):
  - o Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în măduva osoasă şi/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie
  - o Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depăşeşte 40 ng/ml)
  - o Rezoluţia a cel puţin unei leziuni de organ demonstrate bioptic (semn C)
- ÎC cu durata de răspuns cel puţin 12 săptămâni:
  - o Necesită cel puţin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absenţa RC/RP sau PB.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181, cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicaţii

Ribociclib este indicat în tratamentul femeilor aflate în post-menopauza 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

* 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) 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.

Atunci când este administrat concomitent cu Ribociclib, doza recomandată de **letrozol** este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib şi Letrozol 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 Kisqali. 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, datorita reacţiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182, cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicaţii pentru care s-a negociat şi încheiat contractul cost-volum:

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal iniţial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

II. Criterii de includere:

1. Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) şi expresie negativa pentru receptorul HER2-neu
2. Vârsta peste 18 ani
3. Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
4. Probe biologice care, în opinia medicului curant,permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariana sau fără supresie ovariana cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

IV. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal - Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să îşi administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

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

V. Monitorizarea tratamentului:

A. tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de iniţierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq$ 1500/mm^3, numărul de trombocite $\geq$ 100000/mm^3, iar valoarea hemoglobinei $\geq$ 8 g/dl.

B. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

C. Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4

D. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Abemaciclib are proprietăţi mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)
- Toxicităţi inacceptabile
- Dacă, datorita reacţiilor adverse, este necesara reducerea dozei sub 100 mg/zi

VII. Prescriptori:

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

I. Indicaţia terapeutică

Este indicat în tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) şi leucovorin (LV), la pacienţi adulţi la care afecţiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabine

Această indicaţie se codifica la prescriere prin codul 105(conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani

• adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.

• boala metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe bază de Gemcitabina.

Tratamentele anterioare pot fi:

- Gemcitabina în monoterapie
- Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menţinere cu Gemcitabina
- Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivate de platină, fluoropirimidine sau Erlotinib
- Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.

• status de performanţă ECOG 0 - 2

• probe biologice care permit administrarea produsului în siguranţă: hemoglobina > 9 g/dl, neutrofile > 1500/mmc, Trombocite > 100.000/mmc, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor ≤ 2,5 ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienţii cu metastaze hepatice şi albumină ≥ 3,0 g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi

• Sarcină sau alăptare

• Metastaze cerebrale active

• Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente includerii pacientului în tratament

• Insuficienţă cardiacă congestive severă, aritmie ventriculară.

III. Doză şi mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin şi 5-fluorouracil trebuie administrate secvenţial. Doza recomandată şi regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de 70 mg/m^2 administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m^2 administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m^2 administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1*28, trebuie luată în considerare o doză iniţială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) de 50 mg/m^2 În cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creştere a dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la 70 mg/m^2.

ONIVYDE pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare şi administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.

IV. Premedicaţie şi ajustarea dozelor

Se recomandă ca pacienţii să utilizeze o premedicaţie cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT3 (sau alt antiemetic) cu cel puţin 30 de minute înainte de perfuzia cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Toate modificările de doze trebuie să se bazeze pe cea mai severă toxicitate precedentă. Dozele de LV nu necesită ajustare. Pentru toxicitatea de gradul 1 şi 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor. Pentru gestionarea toxicităţii determinate de ONIVYDE pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, aşa cum este prezentat în RCP produsului.

În cazul pacienţilor care încep tratamentul cu 50 mg/m^2 de ONIVYDE pegylated liposomal şi nu cresc doza la 70 mg/m^2, prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m^2 şi cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m^2. Pacienţii care necesită o reducere şi mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul

V. Contraindicaţii

• Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

• Alăptare

VI. Monitorizare

- Monitorizare clinic şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la intervale regulate.

VII. Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă hepatică Nu au fost realizate studii dedicate insuficienţei hepatice cu ONIVYDE pegylated liposomal. Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal trebuie evitată la pacienţii cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) şi alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenţei metastazelor hepatice

Insuficienţă renală Nu au fost realizate studii vizând insuficienţa renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară spre moderată). Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă renală severă (CLcr < 30 ml/min).

Vârstnici Patruzeci şi unu la sută (41%) dintre pacienţii trataţi cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Copii şi adolescenţi Siguranţa şi eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal la copii şi adolescenţi cu vârsta ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

VIII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 184, cod (L01XX24): DCI PEGASPARGASUM</u>

I. INDICAŢIE

Pegaspargasum este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii şi adolescenţi de la naştere până la 18 ani şi la pacienţii adulţi.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alte medicamente antineoplazice

- trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat.

- diagnostic de leucemie limfoblastică acută (LAL)

- copii şi adolescenţi de la naştere până la 18 ani şi la pacienţii adulţi.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

- Insuficienţă hepatică severă (bilirubină > 3 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).

- Antecedente de tromboză severă în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

- Antecedente de pancreatită, inclusiv pancreatită asociată unui tratament anterior cu L-asparaginază,
- Antecedente de reacţii hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

IV. TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Pegaspargasum trebuie prescris şi administrat de către medici şi/sau personal medical cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape şi ţinuţi sub observaţie atentă pentru a identifica orice reacţii adverse pe tot parcursul perioadei de administrare.

Doze

pegaspargasum este, de obicei, administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alţi agenţi antineoplazici.

Copii şi adolescenţi şi adulţi ≤ 21 de ani

Doza recomandată la pacienţii cu o suprafaţă corporală (SC) ≥ 0,6 m^2 şi cu vârsta ≤ 21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/m^2 suprafaţă corporală la interval de 14 zile.

Copii şi adolescenţii cu o suprafaţă corporală < 0,6 m^2 trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulţi>21 ani

Cu excepţia cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulţi cu vârsta > 21 de ani sunt de 2000 U/m^2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/m^2 de suprafaţă corporală la interval de 14 zile.

Grupe speciale de populaţie

Insuficienţă renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, aşadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Vârstnici

Datele disponibile la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

Mod de administrare

Pegaspargasum(Oncaspar) poate fi administrat prin injecţie intramusculară (IM) sau perfuzie intravenoasă (IV).

În cazul administrării unor volume mai mici, calea de administrare preferată este intramusculară. Când Pegaspargasum (Oncaspar) este administrat prin injectare intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depăşească 2 ml la copii şi adolescenţi şi 3 ml la adulţi. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărţită şi administrată în mai multe locuri.

Administrarea perfuzabilă intravenoasă de pegaspargasum (Oncaspar) se face de obicei pe o perioadă de 1 până la 2 ore în 100 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluţie de glucoză 5%.

Soluţia diluată poate fi administrată într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectaţi alte medicamente prin aceeaşi linie intravenoasă, în timpul administrării pegaspargasum (Oncaspar).

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activităţii asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activităţii asparaginazei nu reuşeşte să ajungă la nivelul ţintă, poate fi luată în considerare încercarea altui preparat cu asparaginază.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când unui pacient i se administrează pegaspargasum (Oncaspar), denumirea şi lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient şi lotul de medicament.

Anticorpii anti-asparaginază

Apariţia anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activităţii asparaginazei datorită potenţialei activităţi de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Poate fi efectuată măsurarea nivelului activităţii asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activităţii asparaginazei.

Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacţii de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacţii anafilactice cu potenţial letal şi inclusiv la pacienţi cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din E. coli. Alte reacţii de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefierea oculara, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit şi erupţie cutanată.

Ca măsură de precauţie de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare şi alte mijloace adecvate tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de hipersensibilitate severe. În funcţie de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi şi vasopresoare.

Efecte pancreatice

Pacienţii trebuie informaţi despre semnele şi simptomele pancreatitei care, dacă nu este tratată, poate deveni letală.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu Pegaspargasum (Oncaspar) trebuie întrerupt; dacă pancreatita se confirmă, tratamentul nu trebuie reluat.

Determinarea valorilor amilazei serice şi/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamaţie a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a pegaspargasum cu prednison, poate să survină afectarea toleranţei la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

Coagulopatie

La pacienţii trataţi cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului sagital Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii trombotice severe.

La pacienţii trataţi cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parţială (PTT) şi hipofibrinogenemie. Parametrii de coagulare trebuie monitorizaţi la momentul de referinţă şi periodic în timpul tratamentului şi ulterior acestuia, în special atunci când sunt utilizate în acelaşi timp alte medicamente cu efect anticoagulant, precum acidul acetilsalicilic, şi antiinflamatoare nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi. Când se înregistrează un nivel foarte scăzut de fibrinogen sau deficit de antitrombină III (ATIII), trebuie luată în considerare o terapie de substituţie adecvată.

Efecte hepatice

Terapia concomitentă cu pegaspargasum şi medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenţie sporită atunci când pegaspargasum este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficienţă hepatică preexistentă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a identifica modificările parametrilor funcţiei hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienţi cu cromozom Philadelphia pozitiv cărora li se administrează tratament cu inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, imatinib) concomitent cu terapia cu L-asparaginază. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se ia în calcul utilizarea pegaspargasum la aceste grupuri de pacienţi.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referinţă şi înainte de administrarea fiecărei doze.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia combinată cu pegaspargasum poate determina toxicitate asupra sistemului nervos central. Au fost raportate cazuri de encefalopatie (inclusiv sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă). Pegaspargasum poate provoca semne şi simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolenţă, stare de confuzie, convulsii. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă pegaspargasum se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum ar fi vincristina şi metotrexatul).

Mielosupresia

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanţe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea pegaspargasum poate creşte riscul de infecţii.

Scăderea numărului limfoblaştilor circulanţi este adesea foarte pronunţată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creştere pronunţată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenţie hemograma din sânge periferic şi măduva osoasă a pacientului.

Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei şi a glutaminei în acid aspartic şi acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacţii Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, aşadar, să cauzeze creşterea abruptă a concentraţiilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie şi pot include: greaţă, vărsături, cefalee, ameţeală şi erupţie cutanată. În cazuri severe, în special la adulţii mai în vârstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficienţă hepatică, cu potenţial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentraţiile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

Contracepţie

În timpul tratamentului cu pegaspargasum şi cel puţin 6 luni după întrerupere trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacţiune indirectă între contraceptivele orale şi pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepţie acceptabilă.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic nu conţine sodiu.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate creşte toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice şi a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acţiune al altor substanţe care necesită diviziune celulară pentru a-şi face efectul, ca de ex., metotrexatul. Metotrexatul şi citarabina pot interacţiona diferit cu pegaspargasum: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acţiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanţe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea şi clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor şi funcţiei hepatice, precum şi ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaşte că interacţionează cu enzimele CYP.

Utilizarea pegaspargazei poate determina o fluctuaţie a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendinţa de sângerare şi/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenţie la administrarea concomitentă a unor anticoagulanţi precum cumarină, dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi.

Când se administrează în acelaşi timp glucocorticoizi (de ex. prednison) şi pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulării (de ex., scădere a fibrinogenului şi deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunţate.

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea înainte de vincristină poate creşte neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de administrarea pegaspargazei în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacţiune indirectă între pegaspargază şi contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicităţii pegaspargazei care poate afecta clearence-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin urmare, administrarea concomitentă cu contraceptive orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de contracepţie.

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate creşte riscul de infecţii grave ce pot fi atribuite activităţii imunosupresoare a pegaspargazei, prezenţei afecţiunii de fond şi a chimioterapiei combinate. Aşadar, vaccinarea cu virusuri vii nu trebuie făcută mai devreme de 3 luni după încheierea întregului tratament antileucemic.

VI. PRESCRIPTORI: medici cu specialitatea hematologie, oncohematologie pediatrică

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 185, cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

INDICAŢII: LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ (LAP)

CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- inducerea remisiunii şi consolidare la pacienţii adulţi care prezintă:
  - leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103/µl) în asociere cu acidul all-*trans*-retinoic (AATR)
  - leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid şi chimioterapie) caracterizată prin prezenţa translocaţiei t (15;17) şi/sau prezenţa genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacţii adverse grave determinate la sugari şi la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte şi pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

TRATAMENT

- Tratamentul se administrează sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute şi trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice

Doze şi mod de administrare:

a. Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată

• Schema tratamentului de inducţie:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, în fiecare zi, până la obţinerea remisiunii complete.
- dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

• Schema tratamentului de consolidare:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, 5 zile pe săptămână.
- se continua timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

b. Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară

• Schema tratamentului de inducţie:

- intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg şi zi, în fiecare zi, până la obţinerea remisiunii complete (mai puţin de 5% blaşti în măduva osoasă, fără prezenţa de celule leucemice).

- dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

• Schema tratamentului de consolidare:

- trebuie să înceapă la 3 - 4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducţie
- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;
- tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni

• Mod de administrare:

- perfuzie intravenoasă cu durata de 1-2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacţii vasomotorii.
- nu este necesară montarea unui cateter venos central.
- pacienţii trebuie internaţi la începutul tratamentului din caza simptomelor bolii şi pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

Amânarea, modificarea şi reiniţierea dozei

- tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat, în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen
- tratamentul trebuie reluat numai după dispariţia evenimentului toxic sau după revenirea la starea iniţială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea; tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară.
- dacă evenimentul toxic nu reapare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza iniţială. - pacienţilor care prezintă o recurenţă a toxicităţii nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

MONITORIZARE DE LABORATOR:

• determinare:

- hemoleucograma
- probe hepatice
- probe renale
- glicemie
- electroliţi
- coagulare

de cel puţin două ori pe săptămână şi mai frecvent la pacienţii instabili clinic, în timpul fazei de inducţie şi cel puţin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

• **Sindromul de activare a leucocitelor** (sindromul de diferenţiere LAP; sindrom de acid retinoic):

- caracterizat prin febră, dispnee, creştere ponderală, infiltrate pulmonare şi revărsate pericardice şi pleurale, cu sau fără leucocitoză
- de la apariţia primelor semne care ar putea sugera prezenţa sindromului (febră inexplicabilă, dispnee şi/sau creştere ponderală, zgomote anormale la auscultaţia pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar şi trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite; acest tratament trebuie continuat timp de cel puţin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor şi simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent
- imediat după remiterea semnelor şi simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absenţa înrăutăţirii toxicităţii anterioare, administrarea trioxidlui de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariţiei simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.
- pentru a preveni apariţia sindromului de diferenţiere LAP în timpul tratamentului de inducţie, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală şi zi, pe tot parcursul

tratamentului de inducţie), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârşitul terapiei de inducţie la pacienţii cu LAP.

- nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experienţă în ceea ce priveşte administrarea combinată de corticosteroizi şi chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.

• **Modificări ale electrocardiogramei (ECG)**

- trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT şi bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariţia unei aritmii ventriculare, potenţial fatală, de tip torsada vârfurilor

- înainte de iniţierea tratamentului cu trioxid de arsen:
  - o trebuie efectuat un ECG cu 12 derivaţii
  - o trebuie determinaţi electroliţii serici (potasiu, calciu şi magneziu) şi creatinina serică;
  - o anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate
  - o dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se ştie că prelungesc intervalul QT.
  - o pacienţii cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuşi monitorizării cardiace continue (ECG).
  - o în caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde:
    - • dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea trioxidului de arsen
    - • trebuie adoptate măsuri de corectare
    - • QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate
- în timpul tratamentului cu trioxid de arsen:
  - o concentraţiile de potasiu trebuie menţinute la valori mai mari de 4 mEq/l
  - o concentraţiile de magneziu trebuie menţinute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.
  - o pacienţii la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluaţi şi trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualilor factori de risc asociaţi; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului
- în cazul apariţiei sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:
  - o pacientul trebuie internat şi monitorizat continuu,
  - o trebuie evaluaţi electroliţii serici,
  - o tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliile electrolitice sunt corectate şi sincopa şi ritmul cardiac neregulat se remit.
  - o după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală şi zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza iniţială dacă nu apare nicio prelungire.
- în timpul tratamentului de inducţie şi de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienţii instabili clinic mai frecvent.

• **Hepatotoxicitatea**

- s-au înregistrat reacţii hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducţie sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor

- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârşitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Naţional pentru Cancer).

- imediat ce concentraţiile bilirubinei şi/sau ale TGO, şi/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut faţă de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza anterioară, în timpul

primelor 7 zile; ulterior, în absenţa înrăutăţirii toxicităţii anterioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.

- în cazul reapariţiei hepatotoxicităţii, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.

• **Hiperleucocitoza**

- poate apărea în timpul tratamentului de inducţie

- cazurile cu leucocitoză susţinută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menţine numărul de leucocite în sânge ≤ 10 x 103/µl şi ulterior redusă treptat.

Recomandare pentru iniţierea administrării de hidroxiuree

Nr. absolut leucocite	Hidroxiuree
10 - 50 x 103/µl	500 mg de patru ori pe zi
> 50 x 103/µl	1000 mg de patru ori pe zi

• **Apariţia unei a doua patologii maligne**

- trioxidul de arsen prezintă potenţial carcinogen la om; pacienţii trebuie monitorizaţi din punct de vedere al apariţiei unei a doua patologii maligne.

• **Encefalopatie**

- la pacienţi cu deficit de vitamina B1 a fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen; unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.

- pacienţii cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea semnelor şi simptomelor de encefalopatie după iniţierea tratamentului cu trioxid de arsen

• **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

- femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trioxid de arsen

- trioxidul de arsen este embriotoxic şi teratogen în studii la animale; dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.

- arsenul se excretă în laptele uman; alăptarea trebuie întreruptă înainte şi pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

• **Supradozaj**

- în cazul apariţiei simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară şi confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen şi administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g pe o durată ce trebuie stabilită ţinând cont de valorile arsenului urinar.

- la pacienţii care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariţia oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viaţa; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g.

- în prezenţa unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m^2 la intervale de 8 ore, timp de 5 zile şi apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.

- la pacienţii cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 186, cod (L01XX42): DCI PANOBINOSTATUM

I. INDICAŢIE:

• Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

• În asociere cu bortezomib şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant şi/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib şi o substanţă imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptarea.

• Infecţii active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice.

Doze şi mod de administrare

Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeaşi oră a zilei.
- capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, cu sau fără alimente şi nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

Doze recomandate:

• Panobinostat

- doza iniţială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 şi 12 ale unui ciclu de 21 zile.
- pacienţii trebuie trataţi iniţial timp de opt cicluri.
- la pacienţii care obţin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
- durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).

• Bortezomib

- doza recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m^2, administrată injectabil

• Dexametazona

- doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.
- Panobinostat este administrat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, conform Tabelelor 1 şi 2.

Trebuie consultate informaţiile privind prescrierea bortezomibului şi dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Bortezomib	1			4				8			11				Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2		4	5			8	9		11	12			Perioadă de pauză

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Bortezomib	1							8							Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2						8	9						Perioadă de pauză

Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei şi/sau schemei de tratament se face în funcţie de tolerabilitatea individuală.
  - Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (şi anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg şi trebuie menţinută aceeaşi schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).

• Trombocitopenie

- Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).
- Dacă pacienţii prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului şi scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
- La pacienţii cu un număr al trombocitelor de < 50 x 10^9/l (complicată cu hemoragie) sau < 25 x 10^9/l, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt şi reluat la o doză scăzută atunci când numărul trombocitelor revine la > 50 x 10^9/l. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori > 50 x 10^9/l.
- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.
- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului şi/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.
- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib.

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 (≥ 50 x 10^9/l)	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 (≥ 50 x 10^9/l)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite < 50 x 10^9/l cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 < 25 x 10^9/l	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se reia la doză scăzută

• Toxicitate gastro-intestinală

- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienţii trataţi cu panobinostat.
- Pacienţii care prezintă diaree şi greaţă sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.
- La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).
- În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar şi reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.
- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului şi în conformitate cu practica medicală locală.

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicităţii gastro-intestinale

Reacţie adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la < gradul 1	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la < gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeaşi doză, dar cu o frecvenţă de o dată pe săptămână
	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se opreşte tratamentul definitiv.		Se opreşte tratamentul definitiv.	

• Neutropenie

- Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).
- În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creştere (de exemplu G-CSF).
- Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei şi/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare şi/sau în cazul infecţiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariţiei neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10^9/l)	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10^9/l)
Neutropenie gradul 3 (< 1,0 - 0,5 x 10^9/l)	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză
Neutropenie gradul 4 (< 0,5 x 10^9/l) sau neutropenie febrilă (< 1,0 x 10^9/l şi febră ≥ 38,5° C)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză

• Insuficienţa hepatică

- Insuficienţa hepatică uşoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
- Insuficienţa hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcţie de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvenţa monitorizării acestor pacienţi trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creşterea dozei.
- Panobinostat nu trebuie administrat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă din cauza lipsei experienţei şi a datelor de siguranţă la această populaţie.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Gradul insuficienţei hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib
Uşoară	≤ 1,0 x LNS	> LNS	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
	> 1,0 x LNS şi ≤ 1,5 x LNS	Oricare		
Moderată	> 1,5 x LNS şi ≤ 3,0 x LNS	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 15 mg în cadrul	Se scade doza de bortezomib până la 0,7 mg/m^2 în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 1,0

			ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.	g/m² sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m² în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară *) Pe baza clasificării NCI - CTEP				

• Prelungirea intervalului QTc

- În cazul apariţiei unui interval QT lung anterior iniţierii tratamentului cu panobinostat (QTcF > 480 msec la momentul iniţial), iniţierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea iniţierii terapiei cu panobinostat.

- În cazul apariţiei prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:

• Doza trebuie omisă dacă QTcF este > 480 msec sau peste 60 msec faţă de valoarea iniţială.

• Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza iniţială la prima apariţie sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.

• Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.

• Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

Alte reacţii adverse la medicament.

• Pentru pacienţii care prezintă reacţii adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:

- recurenţa toxicităţii de gradul 2 CTC sau gradele 3 şi 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC şi se reia tratamentul la o doză scăzută.

- recurenţa toxicităţii de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacţia adversă s-a remediat şi a revenit la gradul < 1 CTC.

• Vârstnici

- La pacienţii cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor iniţiale ale componentelor schemei combinate, în funcţie de starea generală a pacientului şi de bolile concomitente:

o Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg şi, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.

o Tratamentul cu bortezomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m² o dată pe săptămână, în zilele 1 şi 8, şi

o Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 şi 8.

o Inhibitori potenţi ai CYP3A4

• La pacienţii care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A şi/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol şi nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.

• Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.

• La pacienţii cu insuficienţă hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienţei şi datelor de siguranţă la această grupă de pacienţi.

• Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienţii cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacţiilor adverse.

• Dacă nu se poate evita administrarea, pacienţii trebuie monitorizaţi atent şi poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului

• Hemoleucogramă

- Hemoleucogramă completă înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat; numărul iniţial de trombocite trebuie să fie ≥ 100 x 10^9/l, iar numărul absolut iniţial de neutrofile (NAN) ≥ 1,0 x 10^9/l.

- Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecţie cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.

- Anterior iniţierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puţin ≥ 100 x 10^9/l.

- Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 şi/sau 18, mai ales la pacienţii > 65 ani şi la pacienţii cu număr iniţial de trombocite situat sub 150 x 10^9/l.

• EKG

- Deoarece panobinostat poate creşte intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului şi repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.

- Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat.

• Electroliţi

- Valorile electroliţilor, mai ales potasiu, magneziu şi fosfor, trebuie măsurate la momentul iniţial şi monitorizate periodic conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu diaree.

- Valorile anormale trebuie corectate conform indicaţiilor clinice.

• Teste ale funcţiei hepatice

- Funcţia hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului şi, regulat, pe durata tratamentului, conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

• Teste ale funcţiei tiroidei

- Deoarece s-a raportat apariţia unui hipotiroidism uşor la pacienţii trataţi cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcţiile glandei tiroide şi glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber şi TSH), conform indicaţiilor clinice.

• Vârstnici

- Deoarece pacienţii cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvenţă mai ridicată a anumitor evenimente adverse şi întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie şi toxicitate gastrointestinală.

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

• Hemoragia

- Hemoragia a fost raportată la pacienţi în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală şi pulmonară.

- Atenţie la riscul crescut de apariţie a trombocitopeniei şi la posibilitatea apariţiei hemoragiei, mai ales la pacienţii cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.

• Infecţie

- La pacienţii cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecţii localizate şi sistemice:

o infecţii bacteriene: pneumonie,
o infecţii fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
o infecţii virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariţia sepsisului sau la insuficienţă organică sau multiorganică cu rezultate letale.

- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie iniţiat la pacienţii cu infecţii active.
- Infecţiile existente trebuie tratate anterior iniţierii terapiei.
- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor; dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecţios şi trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
- Dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratament antifungic adecvat.

• Femei aflate la vârstă fertilă

- Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

• Sarcina

- Datorită modului de acţiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potenţial la făt este ridicat.
- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depăşesc posibilele riscuri pentru făt.
- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACŢII ADVERSE

- Infecţii: pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; infecţii virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice şi limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: ameţeli; cefalee
- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilaţie atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greaţă; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice şi de nutriţie: inapetenţă, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicaţii

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe bază de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5- fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin şi care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcină/alăptarea
- tratament anterior cu irinotecan
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- reacţii de hipersensibilitate severe
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului

- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- cu cel puţin o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice - se poate reduce şi doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
- reacţii de hipersensibilitate uşoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obţinerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2 mg/kg
- proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurenţă, se reduce doza la 2 mg/kg

Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 188, cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinaţie cu lenalidomidă şi dexametazonă, şi respectiv în combinaţie numai dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puţin o linie terapeutică.
- Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- sarcină şi alăptarea

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE:

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafaţa corporeală până la maxim 2,2 m^2;
- pacienţii cu o suprafaţă corporală mai mare de 2,2 m^2 vor primi doza calculată pentru 2,2 m^2; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutăţii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinaţie cu lenalidomidă şi cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m^2 (maxim = 60 mg)
- În ciclurile 2 - 12 de tratament, se administrează 27 mg/m^2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 şi 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1 - 21

- Se va avea în vedere reducerea în funcţie de necesităţi a dozei iniţiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1, 8, 15, 22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Carfilzomibum în combinaţie cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână,pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doza de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg)

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16, 22 + 23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomandă profilaxia antitrombotică - după evaluarea riscurilor şi în funcţie de statusul pacientului
- Hidratare şi monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienţii cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.

• Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât şi intravenos (250 - 500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecărei doze din ciclul 1)

• Se administrează suplimentar 250 - 500 ml de lichide intravenoase, după necesităţi, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orală şi/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcţie de necesităţi, în ciclurile subsecvente.

Toţi pacienţii se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcţie de starea clinică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariţiei insuficienţei cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcţie de:

• datele clinice
• nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
• terapia concomitentă utilizată
• comorbidităţi

MODIFICĂRI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul reacţiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Toxicitate hematologică	**Măsură recomandată**
• Număr absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/l (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine la ≥ 0,5 x 10^9/l, se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 0,5 x 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reiniţierea tratamentului cu carfilzomib[a]
• Neutropenie febrilă • Număr absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/l şi temperatura corporală măsurată la nivel bucal > 38,5° C sau două măsurători consecutive > 38,0° C pe durata a 2 ore	• Se întrerupe administrarea • Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul iniţial şi dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeaşi doză
• Număr de trombocite < 10 x 10^9/l sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine ≥ 10 x 10^9/l şi/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 10 x 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reiniţierea tratamentului cu carfilzomib
Toxicitate nehematologică (renală)	**Măsură recomandată**
• Nivel al creatininei serice ≥ 2 x nivelul iniţial sau • Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade ≤ 50% faţă de nivelul iniţial) sau necesitatea iniţierii dializei (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea şi se continuă monitorizarea funcţiei renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătăţirea funcţiei renale atinge un nivel în limita a 25% faţă de iniţial; se reiniţiază tratamentul cu următoarea doză mai mică[a] • La pacienţii dializaţi trataţi cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	**Măsură recomandată**
• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)	• Se opreşte tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul iniţial • Se are în vedere reiniţierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică[a]

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doză de carfilzomib	Prima reducere de doză	A doua reducere de doză	A treia reducere de doză
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^2	-
Carfilzomibum + dexametazona	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2[a]

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbată pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolvă, carfilzomibul se întrerupe.

V. MONITORIZARE:

La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
- hemoleucograma completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

• afecţiuni cardiace

- pacienţii cu semne/simptome de insuficienţă cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), şi pacienţii cu angină sau aritmii necontrolate trebuiesc evaluaţi cardiologic înaintea începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenţie particulară pe tensiunea arterială şi managementul lichidelor); ulterior, trebuiesc trataţi cu grijă, rămânând sub strictă observaţie.
- riscul de insuficienţă cardiacă este mai mare la pacienţii peste 75 ani
- se opreşte carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 şi 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcţie de evaluarea risc/beneficiu

• nu se poate exclude prelungirea intervalului QT

• tromboembolismul venos - pacienţii cu risc sau cu antecedente trebuiesc atent monitorizaţi; tromboprofilaxie

• toxicitate hepatică şi renală - evaluare iniţială şi monitorizare ulterioară a probelor hepatice şi renală

• metode contraceptive pentru femeile la vârsta fertilă

REACŢII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficienţă cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmoară (Erată G&G: pulmonară); infecţii
- toxicitatea renală: insuficienţă renală acută
- toxicitate hepatică
- toxicitate hematologică: trombocitopenie şi hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorală
- reacţii alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr. 1):

Tabel nr. 1

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de

	flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi :: 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore Dacă 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 reflectă 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.

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189, cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM</u>

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 seros epitelial de grad înalt/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 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.

Pentru indicaţia 2 - până la progresie în absenţa beneficiului clinic sau apariţia de toxicităţi inacceptabile;

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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu care au urmat cel puţin un tratament anterior.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru contraindicaţii suplimentare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.
- sarcina şi alăptarea

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

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

Doze

Doza iniţială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1 - 21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2 - 7	Ziua 8	Zilele 9 - 14	Ziua 15	Zilele 16 - 21	Ziua 22	Zilele 23 - 28
Ixazomib	√		√		√			
Lenalidomidă	√	√ Zilnic	√	√ Zilnic	√	√ Zilnic		
Dexametazonă	√		√		√		√	

√ = administrarea medicamentului

Pentru informaţii suplimentare privind lenalidomida şi dexametazona, consultaţi rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de iniţierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie ≥ 1.000/mm^3
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 75.000/mm^3
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau ≤ gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluţia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranţa şi toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanţă de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puţin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Tabelul 1, iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza iniţială recomandată*)	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*) Doza redusă recomandată de 3 mg în prezenţa insuficienţei hepatice moderate sau severe, insuficienţei renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib şi lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităţilor care determină trombocitopenie, neutropenie şi erupţie cutanată. Din cauza acestor toxicităţi, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultaţi RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicităţi.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Toxicităţi hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul de trombocite scade din nou la < 30.000/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. Luaţi în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informaţiilor de prescriere aferente acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la < 500/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Erupţie cutanată	
Gradul† 2 sau 3	• Întrerupeţi tratamentul cu lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1.

	• După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. • Dacă erupţia cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la ≤ gradul 1 fără durere sau la valoarea iniţială a pacientului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau ≤ gradul 1, la latitudinea medicului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Alte toxicităţi non-hematologice	
Alte toxicităţi nonhematologice de gradul 3 sau 4	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

*) În cazul în care situaţia se repetă, alternaţi modificarea dozei de lenalidomidă şi de ixazomib.

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Naţional pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

V. MONITORIZARE:

La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică
- hemoleucograma completă
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliţi

PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru informaţii suplimentare privind atenţionările şi precauţiile speciale pentru utilizare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile iniţiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puţin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei şi transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

Toxicităţi gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipaţie, greaţă şi vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice şi antidiareice şi tratament de susţinere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3 - 4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentraţiei serice de potasiu.

Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienţii care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente şi, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistenţă medicală de susţinere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informaţiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Reacţii cutanate

A fost raportată erupţie cutanată în asociere cu ixazomib. Erupţia cutanată trebuie tratată prin măsuri de
susţinere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puţin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică şi hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib şi timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienţi cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conştienţă modificată şi tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanţă magnetică. La pacienţii la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina şi sunătoarea (Hypericum perforatum). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizaţi îndeaproape pacienţii pentru ţinerea bolii sub control.

REACŢII ADVERSE (Tabelul 3):

Tabelul 3: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă (toate gradele, gradul 3 şi gradul 4)

Aparate, sisteme şi organe/reacţie adversă	Reacţii adverse (toate gradele)	Reacţii adverse de gradul 3	Reacţii adverse de gradul 4
Infecţii şi infestări			
Infecţie la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice şi limfatice			
Trombocitopenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	
Greaţă	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Constipaţie	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat			
Erupţie cutanată*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

*) Reprezintă o grupare a termenilor preferaţi.

Notă: reacţiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferaţi se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG). (Tabelul 4):

Tabelul 4

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

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 191, cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

INDICAŢIE:

• Leucemia limfocitară cronică (LLC)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• Pacienţii **adulţi** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatică cronică (LLC) - în monoterapie**

a. în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi adulţi care nu sunt eligibili pentru sau au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

b. 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.

• Venclyxto administrat **în asociere cu rituximab** este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puţin un tratament.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conţin sunătoare
- Sarcina şi alăptarea.
- Insuficienţa hepatică severă

TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

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. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale şi a riscului de apariţie a sindromului de liză tumorală (SLT).

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

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu 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.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab

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).

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.

Măsuri:

- 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.
- Hidratare. Pacienţii trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele iniţierii tratamentului ca şi la fiecare creştere ulterioară a dozei. În funcţie de starea clinică şi de riscul general de SLT ca şi în cazul pacienţilor ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.
- 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.

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 tabel).
- 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.

- Tratamentul cu 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 tabel. 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.
- La pacienţii al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariţie a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: 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 săptămână înainte de creşterea acesteia.

c. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A creşte expunerea la venetoclax şi poate creşte riscul de apariţie a SLT şi a altor fenomene toxice.

• Perioada de iniţiere şi de ajustare a dozei

- Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A
- Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderaţi ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.

- În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza iniţială de venetoclax şi dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puţin 50%.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.

• <u>După terminarea perioadei de ajustare a dozei</u>

- Pentru pacienţii care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderaţi ai CYP3A şi cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate şi poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.
- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

• **<u>Omiterea unei doze</u>**

- 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.

• **<u>Durata tratamentului</u>**:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient în monoterapie sau 24 luni în combinaţie cu rituzimab.

REACŢII ADVERSE:

- Hematologice: neutropenie, anemie
- Infecţii: infecţii ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecţii ale căilor urinare
- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creşterea creatininei
- Tulburări gastro-intestinale: greaţă, vărsături, diaree, constipaţie
- Tulburări generale: fatigabilitate

ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII

• **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.
- 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, dar deoarece s-a observat o tendinţă de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

• **Neutropenie.**

- La pacienţii trataţi cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.
- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.
- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienţii cu neutropenie severă.

- În cazul oricăror semne de infecţie, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.

• Imunizare.

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul şi după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

• 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.

Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienţi de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 192, cod (L01): DCI TISAGENLECLEUCEL

1. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

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

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;

Notă. La pacienţii cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după după o atentă analiza 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 completa (CR) este definită ca < 5% blasti 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% blasti 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 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: 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: - Febră mare - Hipoxie - 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: - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide şi susţinere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creşterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut şi/sau necesitatea ventilaţiei mecanice	• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilaţie mecanică şi/sau alte măsuri de susţinere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă

- Deteriorare rapidă a stării clinice	nu există nicio ameliorare clinică. 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. Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • 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 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 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 se prescrie şi se administrează de către medicii din specialităţile hematologie şi onco-hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel.

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 singura 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 avuta 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

• <u>Sindromul de eliberare de citokine</u>

- 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: 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: - Febră mare - Hipoxie - 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: - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide şi susţinere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creşterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut şi/sau necesitatea ventilaţiei mecanice - Deteriorare rapidă a stării clinic	• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilaţie mecanică şi/sau alte măsuri de susţinere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. Dacă nu există nicio 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. Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • 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 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 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:

Tratamentului se prescrie şi se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 193, cod (L020F): DCI BUPROPIONUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive NDRI
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
- Principale
Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi dependenţa de nicotină.
- p. 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)
320 - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
IV. Tratament:
Dozare:
Doza zilnică recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare: 1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 194, cod (L025C): DCI CYPROTERONUM

I. Definiţia afecţiunii
- cancerul de prostată
II. Stadializarea afecţiunii
a. Cancer prostatic localizat
b. Cancer prostatic local avansat
c. Cancer prostatic metastazat
III. Criterii de includere
a. Cancer prostatic localizat
Terapia hormonală se recomandă acestor pacienţi dacă prezintă o recădere biochimică şi prezintă:
- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni
b. Cancer prostatic local avansat
Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienţilor supuşi radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8.
c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent
IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creşterii iniţiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonişti ai gonadotrofinei (LH-RH) doza iniţială recomandată este de 100 mg acetat de

cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcţiile hepatică şi adrenocorticală, precum şi determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcţiei hepatice înaintea începerii tratamentului şi atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicaţii

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli caşectizante (cu excepţia carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii medicamentului.

- Non-responder

Cancer prostatic hormonorezistent

- Non-compliant

VII. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 195, cod (L026C): DCI TRASTUZUMABUMUM</u>

A. Tratamentul cancerului mamar incipient şi avansat local

I. Indicaţii:

a) după intervenţie chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) şi radioterapie (dacă este cazul);

b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) şi ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;

c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel şi carboplatină;

d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;

d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi şi tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii şi grade de diferenţiere 2 - 3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluţie de boală metastatică

e) FEVS > 50%.

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

a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;

b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă

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

c) sarcină/alăptare;

d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurenţa bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP

VI. Monitorizare:

• Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

• Evaluare imagistică periodică.

VII. Întreruperea tratamentului

• Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.

• în cazul recidivei bolii

• sarcină/alăptare;

• decizia medicului oncolog curant

• decesul pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală.

B. Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicaţii:

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil şi sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncţiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienţii cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ şi confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ şi test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2

d) boală metastazat sau boală local avansată, inoperabilă;

e) FEVS ≥ 50%.

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

a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% faţă de valoarea iniţială şi fără a se normaliza în 4 săptămâni;

b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

c) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidităţi

d) sarcină/alăptare;

e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză iniţială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreţinere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

a) dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile. Decizia va aparţine medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.

b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)

c) sarcină/alăptare;

d) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor

e) decizia medicului oncolog curant

f) decesul pacientului

VII. Monitorizare:

Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

Evaluarea imagistică (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6 - 12 săptămâni însă pot exista excepţii, justificate, de la această regulă.

VIII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM</u>

I. Indicaţii

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), 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 (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST);

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);

- funcţie medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate
- după chimioterapie (indicaţia nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât şi boala metastatică viscerală
- pot fi incluşi pacienţi care au primit anterior cel puţin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:

a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a enzalutamidei).

b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul 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: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză
- 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 enzalutamidă 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 enzalutamidă.

IV. Posologie

• **Doza recomandată** este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.

• **Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.**

• Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă

• **Mod de administrare:** enzalutamida este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghiţite întregi cu apă şi se pot administra cu sau fără alimente.

• Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obişnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obişnuită.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenţie şi monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de iniţierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenţie şi monitorizare neurologică.

Modificare doză datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2, apoi reluaţi tratamentul cu aceeaşi doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA;
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- 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/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcţiei cardiace şi monitorizarea TA;

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

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 nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

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, etc.

Progresia valorii PSA creştere confirmată cu 25% faţă de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (faţă de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenţie, sindromul picioarelor neliniştite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

VII. Prescriptori:

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 197, cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicaţia terapeutică

1. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi 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.

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicaţia prechimioterapie), 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.

IV. Posologie - forma farmaceutica - comprimate de 250 sau comprimate filmate de 500 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg pentru indicaţia 1, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicaţia 2). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică la abirateron).
- 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 nu au 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198, cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM

A. Cancerul pulmonar non-microcelular

I. Indicaţii:

a) tratament de primă linie la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare EGFR.

b) tratament de menţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale EGFR şi cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.

c) tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie anterior (pentru aceşti pacienţi nu este necesar să fie determinat statusul mutaţional EGFR).

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0 - 3;

c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;

d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicaţiile de linia 1 şi de menţinere)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficienţă hepatică sau renală severă;

b) comorbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;

c) sarcină/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

e) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;

f) apariţia bolii pulmonare interstiţiale acute.

IV. Durata tratamentului:

- până la progresia bolii (cu excepţia pacienţilor care încă prezintă beneficiu clinic)
- până la apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);
- tratamentul se va întrerupe în cazul non-complianţei pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

V. Mod de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg
- se administrează cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

VI. Monitorizare:

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

VII. Prescriptori: Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

B. Cancerul de pancreas

I. Indicaţii

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;
- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic
- ECOG 0 - 2;
- vârsta > 18 ani
- funcţii hepatică şi hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinaţie cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacţii adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariţia toxicităţii inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

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

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariţia unor toxicităţi inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM

I. Indicaţii:

- reducerea duratei neutropeniei şi incidenţei neutropeniei febrile la pacienţii adulţi trataţi cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepţia leucemiei mieloide cronice şi a sindroamelor mielodisplazice.

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile ≥ 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile > 10% dar < 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienţii prezintă alţi factori de risc asociaţi (vezi tabelul nr. 1)

- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile < 10% profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

a. Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie

- Număr absolut de neutrofile < 0,5 X 10^9/l sau < 1,0 X 10^9/l care se estimează că va scădea sub 0,5 X 10^9/l în interval de 48 ore, însoţit de febră sau semne clinice de sepsis

b. Infecţii cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie şi/sau febră

c. Toleranţa dificilă la tratament adjuvant care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică.

Tabel nr. 1

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
2. copii
3. leucemie mieloidă cronică
4. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
5. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puţin 24 ore după terapia citostatică.

V. Monitorizarea tratamentului:

a. ex clinic:

- semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
- apariţia edemelor
- dimensiunile splinei

b. hemoleucograma

c. probe hepatice şi renale

d. albumina serică

e. probe bacteriologice

f. ex sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrita acută

g. radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigaţii imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariţia unor semne respiratorii (tuse, febră şi dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare şi deteriorarea funcţiei respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reacţii de hipersensibilitate

VII. Prescriptori:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 200, cod (L033C): DCI TRASTUZUMABUM</u>

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicaţii:

Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienţilor care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.

b) ca monoterapie în cazul pacienţilor trataţi anterior cu cel puţin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puţin o antraciclină şi un taxan, cu excepţia cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienţii cu receptori hormonali prezenţi trebuie de asemenea să fi prezentat un eşec la tratamentul hormonal, cu excepţia cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.

c) în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonali prezenţi.

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0 - 2;

c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;

d) stadiu metastatic;

e) FEVS > 50%.

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

a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;

b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară

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

c) sarcină/alăptare;

d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP

VI. Întreruperea tratamentului

• dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.

• în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)

• sarcină/alăptare;

• decizia medicului oncolog curant

• decesul pacientului

VII. Monitorizare:

• Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

• Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM</u>

1. CANCER COLORECTAL

I. Indicaţii

• cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

- în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
- ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan

II. Criterii de includere

• cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)

- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
- ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan

• vârsta > 18 ani

• funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR

• ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
- radioterapie externă terminată cu mai puţin de 14 zile în urmă sau persistenţa toxicităţilor determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutaţii RAS prezente

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m^2, ulterior 250 mg/m^2 săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m^2 la 2 săptămâni, fără doză de încărcare
- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină.

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad $\leq$ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

2. CANCER CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI

I. Indicaţii

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)

II. Criterii de includere

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia

• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)

• Vârstă > 18 ani

• Funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR

• ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
2. Boala pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină/alăptare
4. Reacţii adverse severe de tip şoc anafilactic legate de cetuximab
5. Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. Posologie

Doza de încărcare: 400 mg/m^2, ulterior 250 mg/m^2 săptămânal, până la 6 cicluri, urmate de 500 mg/m^2 la 2 săptămâni în mentenanţă.

Nota 1: Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil sau doar cu Cisplatin/Carboplatin timp de 6 cicluri sau cu Cisplatin/Carboplatin şi Paclitaxel/Docetaxel timp de 4 cicluri urmat de cetuximab în mententanţă (Erată G&G: mentenanţă) la 2 săptămâni

Nota 2: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.

Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi un corticosteroid cu cel puţin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreţinere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. Monitorizare

- Monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii la 3 - 6 luni

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

b) temporară

- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad $\leq$ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM</u>

A. Carcinomul hepatocelular

I. Indicaţii

a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:

- **două investigaţii imagistice** (CT multi-detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau**
- **o investigaţie imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori $\geq$ 1 cm **sau**
- **examen histopatologic (HP)**

b) carcinom hepatocelular în absenţa hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin

- **examen histopatologic (HP)**

II. Criterii de includere

- CHC
- nerezecabil, local avansat/metastatic sau

- cu contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a co-morbidităţilor asociate sau
- pacient cu CHC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenţii ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale
- vârsta > 18 ani
- indice de performanţă ECOG 0 - 2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:

a) neutrofile > 1.000/mm^3, trombocite > 50.000/mm^3

b) bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):

• toxicitatea cutanată grad 3 - 4
• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
• evenimentele hemoragice severe
• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
• intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

B. Carcinomul renal

I. Indicaţii

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

II. Criterii de includere

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienţi:

• fără tratament sistemic anterior sau

• trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF şi care au progresat sub aceste terapii sau

• trataţi anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii

- vârsta > 18 ani
- ECOG PS 0 - 2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):

• toxicitatea cutanată grad 3 - 4
• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
• evenimentele hemoragice severe
• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
• intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

C. Carcinom tiroidian

I. Indicaţii:

- carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (^{131}I)

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- carcinom tiroidian diferenţiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:

• prezenţa unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
• administrarea cumulată de IRA $\geq$ 22,3 GBq sau

• apariţia progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
• după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul faţă de celălalt
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0 - 2
- TSH < 0,5 mU/L
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

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

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):
• toxicitatea cutanată grad 3 - 4
• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
• evenimentele hemoragice severe
• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
• intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

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 $\leq$ 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

B. 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 în 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:

3. Endometrioză

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

4. 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).

5. 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 în vitro

6. 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.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelină

La iniţierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

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

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 de prostată metastazat;
- Carcinomului 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 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), 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 de întreruperea terapiei.

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.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu goserelinum

La iniţierea terapiei cu goserelinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament cu 3,6 mg goserelinum la fiecare 28 de zile.

Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a 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.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 205, cod (L042C): DCI SUNITINIBUM</u>

I. Indicaţii:

1. Carcinomul renal avansat şi/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei
3. Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferenţiate, nerezecabile sau metastatice, la adulţi care au prezentat progresia bolii

II. Criterii de includere pentru indicaţia - carcinom renal:

a. diagnostic histopatologic de carcinom renal
b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
- care nu au primit tratament sistemic anterior
- după tratament anterior cu citokine (interferon şi/sau interleukina-2)

c. vârstă > 18 ani
d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

Criterii de includere pentru indicaţia - GIST:

a. Diagnostic histopatologic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
c. Pacienţi trataţi cu imatinib în prima linie şi care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
d. vârstă > 18 ani
e. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

Criterii de includere pentru indicaţia - tumori neuroendocrine pancreatice:

a. diagnostic histopatologic de tumora neuroendocrină pancreatică

b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică), în evoluţie

c. vârstă > 18 ani

d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

III. Tratament

Doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

a. pentru indicaţiile carcinoma renal şi GIST

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni; în cazul unor toxicităţi accentuate în ultimele 1 - 2 săptămâni de administrare, se poate opta şi pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)

- Doza maximă = 75 mg (cu excepţia cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

- Doza minimă = 25 mg

- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală

- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

- Doza se creşte la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)

- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică (Clasa Child-Pugh A şi B)

- Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale în cazul administrării de sunitinib la pacienţii cu disfuncţie renală (uşoară până la severă) sau cu afecţiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

b. Pentru indicaţia tumorile neuroendocrine pancreatice - doza recomandată de Sunitinib este de 37,5 mg administrate pe cale orală o data pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. Co-morbidităţi:

• Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos

• Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum

- infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
- bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice
- insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică
- accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
- embolism pulmonar

• Disfuncţie hepatică severă Clasa Child-Pugh C

b. Metastaze cerebrale necontrolate

c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

d. Ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

e. Diateze hemoragice, coagulopatii

f. Plăgi dehiscente

g. Fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

h. Tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

i. Sarcină/alăptare
j. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

• Hipertensiune arterială severă

Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienţii cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obţine un control adecvat al hipertensiunii.

• Manifestări clinice de ICC
• Microangiopatie trombotică
• Pancreatita
• Insuficienţă hepatică
• Sindrom nefrotic
• Formarea unor fistule
• Intervenţii chirurgicale majore

Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauţie la pacienţii care vor fi supuşi unor intervenţii chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenţie chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operaţie.

• Convulsii şi semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenţiei, deteriorarea funcţiei cognitive şi tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcţie de decizia medicului curant

• Fasceită necrozantă

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

• La iniţierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă şi biochimie completă, funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) şi examinări imagistice pentru stadializarea bolii

• Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar

• Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor şi simptomelor clinice de ICC, în special la pacienţii cu factori de risc cardiac şi/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru aceşti pacienţi se recomandă evaluări periodice ale FEVs)

• Funcţia tiroidiană trebuie evaluată periodic

• Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului (Erată G&G: ventriculului) stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

• Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei

VII. Prescriptori

- medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 206, cod (L047C): DCI PEMETREXEDUM

A. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN

I. Definiţia afecţiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu săruri de platină (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienţilor cu mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecţiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom pleural malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil, metastatic sau recidivat,

- fără chimioterapie anterioară administrată pentru această indicaţie, cu excepţia pacienţilor pentru care diagnosticul de certitudine a fost obţinut după iniţierea unui alt regim de chimioterapie

- vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

Schema terapeutică recomandată: pemetrexed (500 mg/mp, repetat la 21 de zile) asociat cu sare de platină (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie, care se va continua până la progresia bolii/pierderea beneficiului clinic, chiar şi numai cu un singur medicament (pemetrexed), dacă se va instala toxicitate semnificativă la sărurile de platină (nefrotoxicitate, reacţii alergice la administrare etc.) care va impune întreruperea sărurilor de platină.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienţilor trataţi cu pemetrexed trebuie să li se administreze şi suplimentare cu vitamine (acid folic şi, respectiv, vitamina B12). Pacienţii trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conţină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele şapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puţin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei şi timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed şi o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamină B12 se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed.

V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucogramă completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VIII. Prescriptori: medici specialişti în Oncologie Medicală.

B. CANCER PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI

I. Definiţia afecţiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

- PEMETREXED în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

- PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienţi cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

- PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreţinere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienţi a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.

Notă: pacienţii cu NSCLC şi mutaţii activatoare ale EGFR, stadiul metastatic, local avansat sau recidivat, care au fost trataţi anterior cu 1 sau 2 linii de terapie ţintită molecular antiEGFR, sunt eligibili pentru a fi trataţi cu regimul de chimioterapie pemetrexed + sare de platină.

II. Stadializarea afecţiunii: NSCLC avansat local, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind carcinom non-scuamos, cu una dintre următoarele indicaţii:

• Linia 1 de tratament, la pacienţii fără chimioterapie anterioară (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)

• Linia a 2-a de tratament (pemetrexed în monoterapie) la pacienţii care au progresat după un alt regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

• Tratament de întreţinere (pemetrexed în monoterapie) la pacienţii cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducţie de linia 1 (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)

- vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

a) tratament de primă linie: schema terapeutică recomandată este PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile) + cisplatin/carboplatin.

b) monoterapie: PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile)

Pentru a scădea toxicitatea, pacienţilor trataţi cu pemetrexed trebuie să li se administreze şi suplimentare cu vitamine (acid folic şi, respectiv, vitamina B12). Pacienţii trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conţină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele şapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puţin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei şi timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed şi o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamină B12 se pot administra în aceeaşi zi cu pemetrexed

V. Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Alăptarea

• Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucograma completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei.

Pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor, se va întrerupe administrarea pemetrexed (după o evaluare a fiecărui caz în parte de către medicul curant)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialişti în Oncologie Medicală.

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:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin;
- 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 au vârsta osoasă ≤ 12 ani şi talia adultă predictată < 2 DS faţă de talia lor ţintă genetic, cu avizul comisiei de experţi;
- 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.

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 $\geq 70 \pm 10$ 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 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).

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.
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 şi avizul casei de asigurări de sănătate.

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.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu triptorelină

La iniţierea terapiei cu triptorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament cu 3,75 mg triptorelină la fiecare 28 de zile.

Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM

I. Definiţia afecţiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă şi acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an[2]). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienţi afectaţi cu vârsta sub 50 de ani[3]) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creştere îngrijorătoare a raportului de pacienţi tineri afectaţi, cu aproape o treime din pacienţii cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani[1]).

II. Stadializarea afecţiunii Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC

		Frecvenţă (%)	Supravieţuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

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

Fludarabina este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul iniţial al LLC sau
- la pacienţii cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puţin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie:

• LLC (Leucemia limfocitară cronică):

- În monoterapie sau combinaţii cu ciclofosfamida
- Pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară la combinaţia FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)

- La pacienţii cu comorbidităţi care pot limita opţiunile terapeutice (particular, insuficienţă renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

• **LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):**

- În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM

- În combinaţii cu Rituximab (RFCM) la pacienţii cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obţinerea remisiunii complete şi a unei lungi perioade fără progresia bolii

• **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

Tratamentul de a doua linie:

• **LLC:**

- Se poate repeta tratamentul iniţial la pacienţii care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară

- La pacienţii refractari sau care recad după terapii care conţin Fludarabină se recomandă combinaţii care conţin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

• **LNH-lg:**

- La pacienţii cu NHL-lg care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puţin un agent alkilant.

• **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

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

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

• 25 mg/m^2 administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

• 40 mg/m^2 administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

• În condiţii speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidităţi severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.

• Pentru pacienţii cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obţine, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.

• Pentru pacienţii cu LNH-lg, fludarabina se administrează până la obţinerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parţială). După obţinerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienţilor au primit 8 cicluri de tratament.

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

• Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

• Hemoleucograma

• Radiografie toracică şi ecografie abdominală sau CT

• Biopsie medulară (numai la pacienţii cu remisiune completă hematologică)[1]).

VI. Criterii de excludere din tratament:

• **Reacţii adverse:**

- hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienţii produsului

• **Comorbidităţi**

- la pacienţi cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min

- anemie hemolitică decompensată

• **Non-responder**

- Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiţii)

• Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepţia pacienţilor:

- la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni

sau

- la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicaţie (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. PRESCRIPTORI

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi doar pentru formele cu administrare orală

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS

I. Indicaţii

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcţie pulmonară în declin.

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin

• examen CT

Sau

• Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezenţa celulelor epitelioide)

Sau

• Valori serice ale VEGF-D (factor de creştere a endoteliului vascular D) ≥ 0.8 ng/ml

- Vârsta peste 18 ani
- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) ≤ 70% faţă de valoarea normală (post-bronhodilatator)

III. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină

Atenţionări speciale:

- Valori anormale ale testelor hematologice şi hepatice
- Funcţie renală anormală
- Infecţii intercurente la momentul iniţierii terapiei
- Chilotorax
- Transplant pulmonar în antecedente
- Probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză, malabsorbţie a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază
- Probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie a glucozei/galactozei
- Pacienţii cu hiperlipidemie deja instalată.

În situaţiile enumerate este necesară o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniţia o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus

IV. Tratament

1. Doza iniţială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecinţă zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în acelaşi mod, fie cu alimente, fie fără.

Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

2. Precauţii de administrare

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Sirolimus la copii şi la adolescenţii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experienţa existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii şi adolescenţi.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal şi în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedicamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subţire. De aceea, absorbţia şi eliminarea ulterioară ar putea fi influenţată de substanţe care afectează aceste proteine.

Inhibitorii de CYP3A4 scad metabolizarea Sirolimus şi cresc nivelurile acestuia, şi includ anumite **antifungice** (de exemplu **ketoconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol**), anumite medicamente din clasa **blocante ale canalelor de calciu** (**diltiazem, verapamil, nicardipină**), anumite **antibiotice** (de exemplu **troleandomicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină**), anumiţi **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir**), **antagonişti ai receptorilor dopaminei (bromcriptină), cimetidină şi danazol**.

Inductorii de CYP3A4 cresc metabolizarea Sirolimus şi reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii **CYP3A4** include anumite **antibiotice** (**rifampicina, rifabutina**), **sunătoarea (Hypericum perforatum), anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină.**

Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate creşte riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

Insuficienţă hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienţii cu insuficienţă hepatică. În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreţinere. Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienţii cu insuficienţă hepatica. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentraţiei stabile datorată unui timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentraţii stabile la 3 determinări consecutive ale concentraţiilor minime de sirolimus.

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepţie în cursul tratamentului, precum şi timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilităţii apariţiei de reacţii adverse la sugari alăptaţi la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au aratata (Erată G&G: arătat) că în urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreţia de radioactivitate în laptele.

Fertilitatea

La unii pacienţi cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.

Au fost raportate chisturi ovariene şi tulburări menstruale (inclusiv amenoree şi menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene şi tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimius.

Este necesară precauţie în cazul în care pacientul primeşte oricare din următoarele medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecţiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.

- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul şi diltiazemul - medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul şi fenitoina

- medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida

- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson şi în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecţia cu HIV şi hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir)

- Sunătoarea (Hypericum perforatum).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

V. Monitorizarea tratamentului

Concentraţiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menţine concentraţiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienţilor ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relaţii de proporţionalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentraţiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreţinere de Sirolimus este ajustată, pacienţii trebuie să continue cu noua doză de întreţinere timp de cel puţin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentraţiei. Odată ce este obţinută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puţin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienţii cu funcţie hepatică afectată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreţinere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece aceşti pacienţi prezintă un timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentraţii stabile.

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la > 10% dintre pacienţi) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecţia de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipaţia, greaţa, cefaleea, scăderea în greutate, creşterea creatininemiei şi creşterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creştere a nivelurilor colesterolului şi trigliceridelor.

VI. Întreruperea tratamentului

- Funcţie pulmonară alterată
- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic şi/sau clinic)
- Efecte adverse severe
- Toxicităţi inacceptabile

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată. Date dintr-un studiu prospectiv naţional desfăşurat în Marea Britanie arată o durata medie a tratamentului de 35,8 luni.

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea pneumologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul pneumolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 210, cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM

I. Definiţie

Boala Castelmann este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici şi reuneşte un grup heterogen de afecţiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alţii sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani.

Se manifestă prin apariţia unei formaţiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al ţesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului.

Formaţiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică)

II. Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu forma multifocală a bolii Castelman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, pleurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) şi renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpiraţiile nocturne, scăderea ponderală, inapetenţa sunt frecvent raportate de aceşti pacienţi.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigaţiei histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat şi pentru estimarea prognosticului la aceşti pacienţi.

III. Indicaţie terapeutică

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eşecul tratamentului.

Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat şi sub supraveghere medicală corespunzătoare

V. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu boală Castelman multicentrică fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni şi ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	**Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT**	**Criterii pentru readministrarea tratamentului**
Număr absolut de neutrofile	$\geq$ 1,0 x 10^9/l	$\geq$ 1,0 x 10^9/l
Număr de trombocite	$\geq$ 75 x 10^9/l	$\geq$ 50 x 10^9/l
Hemoglobimă[a])	$\leq$ 170 g/l (10,6 mmol/l)	$\leq$ 170 g/L (10,6 mmol/l)

[a]) SYLVANT poate creşte valorile hemoglobinei la pacienţii cu BCM.

Categorii speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferenţe majore corelate cu vârsta în ceea ce priveşte farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranţă. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficientă renală şi/sau hepatică Nu au fost desfăşurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul şi până la 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode de contracepţie.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depăşeşte în mod clar riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuţilor sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilităţii nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu siltuximab.

VI. Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

VII. Criterii de întrerupere

a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă **infecţie severă sau orice toxicitate severă non-hematologică**, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeaşi doză.

b. Dacă pacientul dezvoltă o **reacţie severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacţie alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine** în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.

c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni **administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori** din cauza toxicităţilor asociate tratamentului.

VIII. Atenţionări şi precauţii

Trasabilitate

În vederea îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială şi numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidenţă primară ale pacientului.

Infecţii grave active concomitente

Orice infecţii, inclusiv infecţiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecţii grave, inclusiv pneumonie şi septicemie.

SILTUXIMAB poate masca semnele şi simptomele unei inflamaţii acute inclusiv supresia febrei şi a reactanţilor de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii

trebuie să monitorizeze cu atenţie pacienţii care primesc tratament pentru a detecta infecţiile grave.

Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.

Parametri lipidici

La pacienţii trataţi cu SILTUXIMAB au fost observate creşteri ale valorilor trigliceridelor şi colesterolului (parametri lipidici). Pacienţii trebuie gestionaţi în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

Reacţii asociate perfuziei şi reacţii de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacţiile uşoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariţia reacţiei, pot fi luate în considerare reiniţierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă şi administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen şi corticosteroizi. În cazul pacienţilor care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenţii, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au reacţii severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu anafilaxie). Managementul reacţiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele şi simptomele reacţiei. Personalul medical adecvat şi medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot creşte riscul de malignitate. Pe baza experienţei limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

Perforaţii gastro-intestinale

Perforaţia gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deşi nu şi în studiile în BCM. A se utiliza cu prudenţă la pacienţii care pot prezenta un risc crescut de perforaţii GI. Pacienţii care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforaţiei GI trebuie evaluaţi imediat.

Insuficienţă hepatică

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creşteri tranzitorii sau intermitente, uşoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcţiei hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizaţi pacienţii cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, şi care sunt cunoscuţi cu insuficienţă hepatică, ca şi pacienţii cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

IX. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unităţile sanitare prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 211, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienţii cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan şi prednison sau alte combinaţii conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de iniţiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament şi urmărire*[2]) se recomandă iniţierea tratamentului la toţi pacienţii cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie >11,0 mg/dl,

creatinină > 2,0 mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) şi la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienţii
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt respectate toate condiţiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

- Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison
- Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

Vârsta (ani)	NAN (/μL)		Număr de trombocite (/μL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ŞI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/ kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/ kg pe zi
> 75	≥ 1500	ŞI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/ kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/ kg pe zi

- Precizări legate de administrare:
- Talidomida:

• doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaşte că administrarea înainte de culcare îmbunătăţeşte tolerabilitatea generală

- Tratament complementar:

• se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu talidomidă.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru:

• evenimente tromboembolice;
• neuropatie periferică;
• erupţii tranzitorii/reacţii cutanate;
• bradicardie,
• sincopă,
• somnolenţă,
• neutropenie şi trombocitopenie.

- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică şi urinară şi/sau determinarea FLC (lanţuri uşoare libere) serice, a creatininei şi calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni*[1]).
- în prezenţa durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase*[1]).

Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)*[1]):

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi
	Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeza sau
	Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein (Erată G&G: proteina) M plus
	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 necesara o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă 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.

V. 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, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

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 indicata 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.

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.

Nota: se poate prescrie doar DCI-ul Lenalidomida inclus necondiţionat

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 alte toxicităţi hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub < 0,5 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 Revine la valori ≥ 25 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă şi melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 30 x 10^9/l Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj - 2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l[a]) Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă 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 Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă 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.

Nota: se poate prescrie DCI-ul Lenalidomida inclus atât condiţionat cât şi necondiţionat

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.

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 (30 ≤ Clcr < 50 ml/minut)	10 mg, o dată pe zi[1])
Insuficienţă renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi[2]) 15 mg, la fiecare două zile
Insuficienţă renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

[1]) Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

[2]) În ţările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

C. 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)***

Notă: se poate prescrie doar DCI-ul Lenalidomida inclus necondiţionat

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 cel puţin 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 Absenta 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 ţestul 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 a 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 reflectă 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 213, cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

• MIELOMUL MULTIPLU (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

• **În asociere cu dexametazona,** pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivat şi refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă şi bortezomib, şi care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• sarcina

• femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii

• pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menţinută sau modificată, în funcţie de datele clinice şi de laborator.

Mod de administrare:

- se administrează oral, la aceeaşi oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate; capsulele trebuie înghiţite întregi, de preferinţă cu apă, cu sau fără alimente
- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare
- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

Doza recomandată:

- pomalidomida: doza iniţială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.
- dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie $\geq 1 \times 10^9$/l şi numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 50 \times 10^9$/l.

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 1, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 1. Instrucţiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*)	
NAN**) < 0,5 x 10^9/l sau neutropenie febrilă (febră ? 38,5° C şi NAN <1 x 10^9/l)	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***).
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9$/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Pentru fiecare scădere ulterioară < 0,5 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
NAN revine la ≥ 1 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Trombocitopenie	
Număr de trombocite < 25 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***).
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Erupţie cutanată tranzitorie	
Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 2-3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariţia veziculelor (inclusiv angioedem, erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacţia medicamentoasă cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)).	se va înceta definitiv tratamentul
Altele	
Alte reacţii adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacţia adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

*) În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creştere.
**) NAN - Număr absolut de neutrofile,
***) HLG - Hemograma complete

Tabelul 2. Reducerea dozei de pomalidomidă

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză iniţială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

Dacă reacţiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În cazul în care nu este disponibilă în România decât forma farmaceutica Pomalidomida 4 mg, în cazul în care apar reacţii adverse care nu pot fi gestionate de către medical (Erată G&G: medicul) specialist se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucţiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Instrucţiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	se menţine doza şi se tratează cu blocanţi ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie ≥ gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent şi se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem ≥ gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar şi se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziţiei ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la dispariţia simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie ≥ gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesităţi.
Pancreatită acută	se opreşte dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacţii adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3	se opreşte administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacţiilor adverse la ≤ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacţiilor toxice se prelungeşte peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Instrucţiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	**≤ 75 ani** **zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile**	**> 75 ani** **zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile**
Doză iniţială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg
Nivel de doză -2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

V. MONITORIZAREA TRATAMENULUI (Erată G&G: TRATAMENTULUI). ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

A. Teratogenicitate

a. Pentru pacienţii de sex feminin:

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.

- 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** (trebuie îndeplinit cel puţin unul dintre criterii):

• vârsta > 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)

• insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog

• salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente

• genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină

- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu 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 pomalidomidă, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

• pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puţin 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată

• pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

• 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.

b. Pentru pacienţii de sex masculin

- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.

- toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

• pacientul înţelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.

• pacientul înţelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării şi timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei şi/sau oprirea tratamentului; sunt incluşi şi pacienţii de sex masculin vasectomizaţi, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conţine pomalidomidă chiar şi în absenţa spermatozoizilor.

• pacientul înţelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să îşi informeze imediat medicul curant, iar partenerei sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

c. 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 pomalidomidă, 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.

- Metode contraceptive adecvate:

• implantul

• dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel

• acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard

• sterilizarea tubară

• rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative

• anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)

- Atenţionări:

• pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă şi dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; 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 scăzută 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.

• introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza 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 severă sau trombocitopenie severă.

d. Teste de sarcină

- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml

- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi

- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida 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 pomalidomidă 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 pomalidomidă.

• *Monitorizarea pacientelor şi oprirea tratamentului*

- testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puţin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată.

- testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

e. Precauţii suplimentare

- pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.
- pacienţii nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) şi timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
- prescripţia la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripţia pentru toţi ceilalţi pacienţi poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

B. Alăptarea.

- din cauza reacţiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptaţi, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul terapiei pentru femeie.

C. Evenimente hematologice (neutropenie/anemie/trombocitopenie):

- hemograma completă trebuie efectuată la momentul iniţial, săptămânal în primele 8 săptămâni şi apoi lunar.
- poate fi necesară modificarea dozei
- poate fi necesară administrarea substituţiei cu produse de sânge şi/sau factori de creştere.

D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă şi embolie pulmonară) şi evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic şi accident vascular cerebral):

- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenţi ai pacientului
- pacienţii cu factori de risc cunoscuţi pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizaţi strict
- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificaţi (ex: fumat, hipertensiune arterială şi hiperlipidemie)
- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepţia cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienţii cu factori de risc trombotic suplimentari.
- medicamentele eritropietice, ca şi medicamentele care pot creşte riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauţie.

E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)

- evaluarea atentă a pacienţilor înaintea şi în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare şi începerea tratamentului conform indicaţiilor.

F. Reacţii alergice şi reacţii cutanate severe

- la utilizaea (Erată G&G: utilizarea) pomalidomidei au fost raportate angioedem şi reacţii cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacţie la medicament cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)
- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS şi nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacţii.
- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.
- pacienţilor cu antecedente de erupţii cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

G. Reactivarea hepatitei B

- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de iniţierea tratamentului cu pomalidomidă.
- pentru pacienţii cu rezultat pozitiv la testul pentru infecţia cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.
- trebuie procedat cu prudenţă la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienţii cu antecedente de infecţie cu VHB, inclusiv pacienţii care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

H. Insuficienţa renală

- la pacienţii aflaţi în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează şedinţe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

I. Disfuncţie cardiacă

- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar şi fibrilaţie atrială, în principal la pacienţi cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.
- precauţie adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

J. Boală pulmonară interstiţială (BPI)

- evaluare precaută a pacienţilor cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.
- tratamenul (Erată G&G: tratamentul) cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome şi, în cazul confirmării BPI, trebuie iniţiat tratamentul adecvat.
- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor şi riscurilor.

K. Neuropatie periferică

- la pacienţii cu neuropatie periferică manifestă ≥ gradul 2 se impune precauţie când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

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 imunohistochmie (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 M 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	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore.
	Dacă protein (Erată G&G: 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 reflectă statusul proteinei M.
	Dacă protein (Erată G&G: 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 = măduva 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:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 214, cod (L04AX08): DCI DARVADSTROCEL

Darvadstrocel este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din ţesut adipos.

Indicaţiile tratamentului cu darvadstrocel

Darvadstrocel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienţii adulţi cu boala Crohn luminală non-activă/uşor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puţin un tratament convenţional sau biologic. O fistulă anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei pectinate, prin prezenţa mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. (studiul de aprobare a relevat indicaţia de fistulă complexă cu maxim 2 orificii interne şi max 3 orificii externe).

Pacientul va fi înrolat în registrul european INSPIRE al pacienţilor diagnosticaţi cu fistule perianale complexe la pacienţii adulţi în cadrul bolii Crohn luminale non activă/uşor activă care au fost supuşi tratamentului cu darvadstrocel.

Criterii de includere:

• Vârsta > 18 ani
• Boala Crohn luminală non-activă/uşor activă
• Fistula Perianală Complexă - definită: ≥ 1 leziune internă şi ≥ 2 leziuni externe
• Tratament anterior cu:
- Antibiotice: Ciprofloxacin sau Metronidazol;
- Imunosupresoare: Azatioprina şi/sau 6-mercaptopurina;
- Terapie biologică.

Preprocedural

Trebuie obiectivat diagnosticul de boala Crohn luminală în stadiu non-activ sau uşor activ (pe baza CDEIS, CDAI) la momentul deciziei de evaluare pentru terapie cu darvadstrocel.

Este necesar un examen RMN pelvin, (+ eventual ecografie transrectală) şi examinare chirurgicală sub anestezie a fistulei cu 2 - 3 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă. În timpul intervenţiei este evaluată anatomia fistulei (numărul de fistule existente şi deschiderile acestora), topografia (extensia şi relaţia cu sfincterele şi ceilalţi muşchi pelvieni) şi complicaţiille (Erată G&G: complicaţiile) potenţiale asociate (cum ar fi abcesele).

De asemenea va fi evaluată afectarea mucoasei intestinale - (dacă este o forma clinica uşoară sau inactivă).

Se recomandă chiuretarea viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu accent special în zona deschiderilor interne, folosind o chiuretă metalică. În cazul unui abces, sunt necesare incizarea şi drenarea, şi trebuie efectuate suturi de tip Seton, dacă este cazul, conform procedurilor chirurgicale de rutină. Înainte de a programa administrarea Darvadstrocel, chirurgul trebuie să se asigure că nu există niciun abces.

Doze şi mod de administrare

Întrucât procedura este înalt dependentă de expertiza echipei de administrare, sunt necesare următoarele condiţii cumulate:

- administrarea într-un centru care dispune de o echipă interdisciplinară definită (gastroenterolog, chirurg, radiolog, anestezist, farmacist), cu experienţă în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale

- pregătirea prealabilă a membrilor echipei interdisciplinare în cadrul programului educaţional implementat şi susţinut de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, de informare şi instruire a personalului medical specializat cu privire la tratamentul cu darvadstrocel, în vederea pregătirii adecvate a pacientului şi a administrării corecte intra - operator

Darvadstrocel va fi administrat prin injectare în ţesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) şi va fi efectuată de un chirurg cu experienţă în patologia anoperianală.

O singură doză de Darvadstrocel constă din 120 milioane de celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conţine o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conţinutul integral al celor 4 flacoane va fi administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne şi până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120 milioane de celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.

Imediat înainte de administrarea Darvadstrocel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum urmează:

a) Dacă există suturi Seton, acestea vor fi scoase.

b) Identificarea poziţiei deschiderilor interne - se recomandă injectarea unei soluţii de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanţe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluţii de iod sau soluţii de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanţe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta.

c) Se efectuează o toaletare viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.

d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Darvadstrocel trebuie administrat conform următorilor paşi:

Tehnica de administrare:

Administrarea se efectuează în maximum 24 de ore de la primirea flacoanelor în spital, astfel încât administrarea să se încadreze în termenul de valabilitate de 72 de ore.

1. Pregătirea:

a) Data expirării produsului trebuie reconfirmată.

b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea uşoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obţine suspensia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.

c) Se scoate capacul flaconului, se răstoarnă uşor flaconul şi se aspiră întregul conţinut, utilizând o seringă cu un ac convenţional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G.

d) Se înlocuieşte acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puţin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare.

e) Se repetă paşii (b), (c) şi (d) pentru fiecare flacon la rând

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereţilor canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziţionarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o uşoară aspirare, pentru a evita administrarea intravasculară.

a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus şi se procedează, după cum urmează: - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conţinutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în ţesutul din jurul deschiderii interne unice. - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conţinutul primului flacon, sub formă de depozite mici în ţesutul din jurul unei

deschideri interne. Apoi, se injectează conţinutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în ţesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.

b) Injectarea de-a lungul pereţilor canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe şi din interiorul lumenului fistular: - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conţinutul fiecăruia dintre cele flacoane rămase, la nivel superficial în pereţii ţesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de suspensie celulară.

Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conţinutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita scurgerea celulelor.

Se masează uşor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde şi se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Se recomandă continuarea tratamentului de fond a bolii inflamatorii independent de administrarea darvadstrocel. .

Contraindicaţii:

• Mai mult de 2 leziuni interne şi mai mult de 3 leziuni externe;

• Fistula recto-vaginală;

• Stenoza anală sau rectală;

• Inflamaţii active la nivel anal sau rectal (definite prin prezenta ulceraţiilor superficiale sau profunde);

• Prezenţa colecţiilor (abceselor) > 2 cm, ce nu au fost drenate corespunzător la vizita de pregătire;

• Pacienţii care au avut în antecedente intervenţii chirurgicale altele în afara de drenaj sau seton;

• Pacienţii care au primit corticoterapie cu mai puţin de 4 săptămâni înainte de procedură

• Hipersensibilitatea la darvadstrocel sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcină sau alăptare

Evaluarea răspunsului şi durata tratamentului cu darvadstrocel

Eficienţa tratamentului cu darvadstrocel va fi evaluată la săptămâna 24 şi va fi definită prin:

a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate şi absenţa colectării, confirmată prin RMN)

b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50 % din fistulele tratate, confirmată prin RMN)

Pacienţii care nu au obţinut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluaţi din punct de vedere al eficienţei la tratament în săptămâna 52.

În prezent, eficacitatea sau siguranţa administrării de doze repetate de darvadstrocel nu a fost stabilită, deci nu va fi recomandată.

Monitorizarea efectelor secundare

După administrarea darvadstrocel, pacienţii vor fi monitorizaţi pentru apariţia efectelor secundare (ex: abces anal, proctalgie, fistulă anală). Este necesar să se raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare.

Medici prescriptori: decizia de administrare aparţine echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

Medici care vor administra efectiv tratamentul: administrare exclusiv intraspitalicească efectuata de medici chirurgi cu expertiză în patologia anoperineală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

1. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE

Leucemia cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Tratament iniţial.

• 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni.

• În cazul apariţiei intoleranţei, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât şi frecvenţa administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

- Tratament de întreţinere.

• 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.

• În caz de intoleranţă, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

- Durata tratamentului.

• Tratamentul trebuie efectuat aproximativ şase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situaţie în care tratamentul se întrerupe.

• Unii pacienţi au fost trataţi până la 20 de luni, fără întrerupere.

• Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia.

La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;

- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a, să exacerbeze afecţiuni cardiace preexistente;

- disfuncţie severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice:

- epilepsie şi/sau alte disfuncţii ale sistemului nervos central;

- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;

- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenţi imunosupresori, cu excepţia tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacţii adverse;

- Majoritatea pacienţilor au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie.

- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol şi tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoţită de slăbiciune, stare de oboseală.

- Aproximativ două treimi din bolnavii canceroşi au acuzat anorexie, iar o jumătate, greaţă. Voma, tulburările de gust, senzaţia de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea şi durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipaţie, flatulenţă; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului şi hemoragii gastrointestinale minore.

- Ameţeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcţiei cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolenţă, confuzie mentală, nervozitate şi tulburări de somn.

- Alte complicaţii neobişnuite constau în: tendinţa la suicid, somnolenţa puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotenţa tranzitorie, retinopatia ischemică.

V. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

2. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia mieloida cronică

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:

Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl positiva.

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

Schema de tratament.

- La pacienţi cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Interferon alfa 2a se injectează subcutanat 8 - 12 săptămâni, după următoarea schemă:

• zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

• zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi

• zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

Durata tratamentului.

- Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienţilor ai căror parametri hematologici nu sau modificat.

- La pacienţii cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obţinerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăşi 18 luni.

- Toţi pacienţii cu răspuns hematologic complet trebuie trataţi în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.

- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deşi s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacţii adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:

• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,

• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).

- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia.

La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

3. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- **Limfom cutanat cu celule T**
- **Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului**

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

a. Limfom cutanat cu celule T

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering şi ATLL acută)

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

a. Limfomul cutanat cu celule T

- Tratament iniţial.

• În cazul pacienţilor de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

o zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
o zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
o zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi

- Tratament de întreţinere.

• Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăşi 18 milioane U.I.

- Durata tratamentului.

• Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

• Durata minimă a terapiei, în cazul pacienţilor cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări şansele obţinerii unui rezultat optim prelungit).

• Unii pacienţi au fost trataţi timp de 40 de luni fără întrerupere,

• Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering şi ATLL acută):

- Tratament de inducţie:

• Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1 gram p.o./zi - pentru cel puţin 2 luni

- Tratament de menţinere:

• Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o./zi - pentru cel puţin 1 an.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia.

La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacţii adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:

• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,

• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).

- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. PRESCRIPTORI:
Medici Hematologi, Oncologi

4. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
Limfom non-Hodgkinian folicular

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:
Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.
II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):
Limfomul non-Hodgkin folicular.
III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):
- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convenţional (de exemplu asociaţia ciclofosfamidă, prednison, vincristină şi doxorubicină), în funcţie de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
Reacţii adverse:
- Întrerupere tratament în caz de:
• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,
• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
Co-morbidităţi:
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:
Medici Hematologi, Oncologi

5. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esenţială (ET) şi mielofibroza primară (PMF)

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:
- Diagnosticul se stabileşte conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaţionale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):
- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 şi linia a-2 a- Trombocitemia esenţială - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 şi linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecţionate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranţa/rezistenţa la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienţi tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):
- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X 3/săptămâna cu posibilitatea creşterii la 15 MU X 3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
Reacţii adverse:
- Întrerupere tratament în caz de:
• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid,
• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului

leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

6. STADIALIZAREA AFECŢIUNII

Carcinom renal avansat

I. Definiţia afecţiunii

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii şi o prelungire a supravieţuirii la aceşti pacienţi.

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

Carcinom renal avansat

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

Schema recomandată de creştere gradată a dozei este:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranţa este bună)

Pacienţii care obţin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidităţi

- o atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NAVI.

VI. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală

7. STADIALIZAREA AFECŢIUNII

Melanom malign rezecat chirurgical

I. Definiţia afecţiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecţia chirurgicală a melanomului malign prelungeşte perioada de remisie a bolii fără metastaze.

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

Melanom malign rezecat chirurgical

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenţia chirurgicală. În cazul în care apare intoleranţa la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).

- În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidităţi

- o atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) -NA

VI. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală.

8. Definiţia afecţiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

I. Stadializarea afecţiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm^3.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament iniţial. La pacienţi de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puţin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi şi, dacă este tolerată, trebuie crescută la:
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreţinere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreţinere tolerată de pacient, fără a se depăşi 36 milioane U.I.

Pacienţii cu sarcom Kaposi şi SIDA trataţi cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei trataţi cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluţia leziunilor.

Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidenţiază obişnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienţi au fost trataţi timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns

favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puţin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Un bun control al infecţiei virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluţia cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse

- Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie. Scăderea numărului de celule albe.

Co-morbidităţi

- Pacienţii co-infectaţi, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică şi deces. Pacienţii cu istoric de insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic şi/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienţilor care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înaintea şi în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convenţională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VI. Reluare tratament (condiţii) - NA

VII. Prescriptori Medici din specialitatea hematologie, oncologie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINAŢII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

I. Indicaţii:

Combinaţia naproxen + esomeprazol este indicată la adulţi în tratamentul simptomatic al pacienţilor cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă cu risc de apariţie a ulcerului gastric şi/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezenţa a cel puţin unui factor de risc gastro-intestinal.

II. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicaţiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârsta > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mica), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecţia cu Helicobacter Pylori.

III. Criterii de excludere

- Combinaţia naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanţele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienţi sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronşic, urticarie sau reacţii alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficienţă hepatica severă (de exemplu Child-Pugh C)
- insuficienţă renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ

- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir şi nelfinavir

IV. Tratament

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

Pacienţii trebuie strict monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

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:

1. au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani.

2. au scor T ≤ -2,5 DS şi asociază alţi 3 factori de risc din tabelul de mai jos*)

B. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonaţi este contraindicat, sau există intoleranţă la tratamentul cu bisfosfonaţi;

C. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condiţiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonaţi. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonaţi şi unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

1. apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la iniţierea acestuia

2. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorbtiometry = absorbţiometrie duală cu raze X), ≥ 5% la nivelul coloanei lombare sau capului femural, sau 4% la nivelul şoldului total, repetată la ≥ 1 an

*) 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)	< 19 Kg/m^2
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent
Istoric familial de fractură de şold	Fractura de şold la unul dintre părinţi
Fumatul activ	Pacient fumător în present
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfecta, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

D. Pacienţi (femei în postmenopauză) aflaţi deja în tratament cu denosumab şi care respectă indicaţia compensată. 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, 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 metaboliţi 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 20; 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 218, cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

INTRODUCERE

Rahitismul este o afecţiune specifică perioadei de creştere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creştere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenţei osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic şi radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare şi în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum şi **formele genetice** de rahitism hipofosfatemic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutaţia genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creşterea nivelelor de FGF-23 (factorul 23 de creştere a fibroblaştilor sintetizat la nivelul osteoblastelor şi osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creşterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziţia 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbţiei fosforului seric şi accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convenţională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilaţi sau 1,25 dihidroxilaţi) ai vitaminei D administraţi în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecţii chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creşterii prin hemiepifiziodeză.

Burosumabul este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 şi inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul creşte reabsorbţia tubulară renală a fosfatului şi creşte concentraţia serică de 1,25-(OH)2 vitamina D.

Indicaţie terapie

Tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL), cu evidenţe radiografice de boală osoasă, la copii cu vârsta de minim 1 an şi la adolescenţi al căror schelet este încă în creştere.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB LA COPII

Scopul tratamentului este de a îmbunătăţi creşterea, de a preveni diformităţile scheletale şi de a reduce durerea, de a îmbunătăţi mineralizarea dinţilor şi de a scădea complicaţiile asociate bolii (deformările şi durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent

1. **Copiii cu vârsta de minim 1 an şi adolescenţi al căror schelet este încă în creştere** (definită ca viteza de creştere de minim 2 cm/an şi/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin şi respectiv 16 ani la sexul masculin), **care îndeplinesc criteriile clinice, biologice şi radiologice de rahitism hipofosfatemic**, definite conform anexelor 1 - 3
2. **Istoricul familial de RHF X-linkat şi/sau confirmare genetică (identificarea mutaţiilor genei PHEX).**

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicaţiei terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserţiuni:

- valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condiţiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenţei în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);
- transmiterea tată-fiu, hipercalciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatemic sau osteomalacie indusă tumoral;
- coexistenţa osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte şi late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatemic;

- coexistenţa petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatemic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză şi nu se încadrează în indicaţiile.

3. Răspunsul nesatisfăcător la terapia convenţională (analogi activi de vitamina D şi suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):

a) Viteză de creştere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă şi sex sau viteză de creştere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convenţională menţinerea unei viteze de creştere similare cu cea pretratament după un an de terapie convenţională

şi/sau

b) Persistenţa modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistenţa unui RSS de minim 2 după un an de terapie convenţională (anexa 3)

şi/sau

c) Necesitatea corecţiei chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic

şi/sau

d) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni)

Sau

3') Intoleranţa/reacţiile adverse ale terapiei convenţionale:

- Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greaţă, vărsături) **şi/sau**
- Apariţia nefrocalcinozei

Sau

3") Lipsa de aderenţă la terapia convenţională în condiţiile asigurării unei monitorizări adecvate

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu burosumab (* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) ****criterii antropometrice (greutate, înălţime, talie şezândă sau raport vertex-pube/pubesol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanţei intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)**

- standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I şi colab)

b) **** radiografie pumn comparativ şi radiografie membre inferioare (ortoleg:** bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) - pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului (RSS), conform anexei 3

c) ***calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigaţii efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru iniţierea terapiei cu burosumab**

d) ***calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani**

e) **dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecţionate**

f) **dozare FGF23 - în cazuri selecţionate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutaţiei PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienţi de novo fără istoric familial de HXL,**

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)

Consideraţii generale

Tratamentul trebuie iniţiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj, Timişoara, Oradea) numit **evaluator**.

Administrarea pe cale orală a fosfatului şi analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de iniţierea tratamentului. La momentul iniţierii, concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza iniţială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După iniţierea tratamentului cu burosumab şi la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referinţă*) pentru vârsta respectivă, trebuie menţinută aceeaşi doză.

_____

*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menţine fosfatemia la limita inferioară a normalului.

În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentraţiei serice a fosfatului în condiţii de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvenţă mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

- Aceeaşi parametri cu cei de la iniţiere - la interval de 6 luni

Paraclinic şi explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	**la 14 zile** după iniţiere şi la fiecare modificare a dozei; **la 4 săptămâni** în lunile 2 - 3 de tratament; **la interval de 3 luni** după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza	+		

cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină în spotul de urină			
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		
1,25 $(OH)_2$ D		+	
25OHD			+
Radiografie pumn comparativ şi radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi)			+ sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped)
Ecografie renală		în primul an de tratament	după primul an de terapie
Consult stomatologic		+	
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex
- Examen FO şi RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremităţii cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanţelor şcolare
- Examen ORL şi audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

1. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic **endocrinolog sau pediatru cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu boli osoase metabolice** dintr-o clinică universitară (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj, Timişoara, Oradea) numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (iniţiere şi monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic.

2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:

În cursul primului an de terapie

- îmbunătăţirea vitezei de creştere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătăţire scor radiologic rahitism la 40/64 săptămâni

3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau
- Viteza de creştere sub 2 cm pe an sau
- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complianţă inadecvată sau
- Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la iniţierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menţionate, medici endocrinologi sau pediatri cu atestat de endocrinopediatrie din teritoriu pot continua prescripţia. Aceştia vor asigura supravegherea

evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.

Anexa Nr. 1

CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF

Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D şi calciu.
Statură mică
Mers cu baza de susţinere largă
Abcesele dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada micii copilării

Anexa Nr. 2

CRITERII BIOLOGICE DE RHF

Calcemie normală/low normal
Hipofosfatemie
Rată de reabsorbţie tubulară a fosfatului sub 90%*)
Valori crescute ale fosfatazei alcaline
Valori normale/uşor crescute ale PTH
Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D

_____
*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenţei în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

Rata de reabsorbţie a fosfatului = 1 - (Ur Ph x PlCr)/(UrCr x PlPh)) X 100

Anexa Nr. 3

CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulaţiei pumnului şi a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

Definiţie grad rahitism radius şi ulna	
0	Platou de creştere normal, fără semne de rahitism
0,5	Hiperlucenţa marginii metafizei, fără neregularităţi sau deformări
1	Platou de creştere lăţit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă
1,5	Concavitate metafizară parţială sau neregularităţi parţiale ale marginilor metafizare
2	Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate
Se însumează punctaj ulnă şi punctaj radius (total maxim = 4 puncte)	
Definiţie grad rahitism femur şi tibie	
0	Platou de creştere normal, fără semne de rahitism
1	Hiperlucenţa parţială, marginea netă a metafizei vizibilă
2	Hiperlucenţa parţială, dispariţia marginii nete a metafizei
3	Hipertransparenţă completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală

Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puţin de ½ din suprafaţa platoului
Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte)

"

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN

I. INDICAŢII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienţilor ambulatorii cu vârsta de 2 ani şi peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutaţie de tip nonsens la nivelul genei distrofinei.

Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienţii cu DMD, fără mutaţie nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienţilor, părinţilor sau tutorilor legali (în funcţie de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere şi excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului

II. CRITERII DE INCLUDERE*)

• VÂRSTA: pacienţi cu vârsta ≥ 2 ani;

• DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezenţa unei mutaţii nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);

• ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 paşi fără sprijin);

• CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii/părinţii sau tutorii au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienţii peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• VÂRSTA: sub 2 ani;

• GREUTATEA: sub 12 kg;

• DIAGNOSTIC: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutaţie nonsens (aceştia nu trebuie să primească ataluren);

• Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care şi-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 paşi fără sprijin);

• CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienţi/părinţi, tutori a consimţământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

• Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puţin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

• Capacitate vitală forţată < 30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrelor superioare Brooke. Urmărirea pacienţilor se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienţii trebuie să vină în continuare la cel puţin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;

• Renunţare a pacientului;

• Întrerupere din cauza reacţiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineaţa, a doua la prânz şi a treia seară. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineaţă şi cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz şi cea de seară şi de 12 ore între doza de seară şi prima doză din ziua următoare.

Pacienţii pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt trataţi conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineaţa, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz şi de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obţinerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1.000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informaţiile privind concentraţia (concentraţiile) de substanţă din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obţinerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineaţa			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1

56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obţine o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conţinut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puţin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferinţa pacientului. Pacienţii trebuie să ia doza în întregime.

VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

• Rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei;
• Creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;
• Colesterolul total, LDL, HDL şi trigliceridele;
• Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- **Luna a 3-a şi a 9-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;**
- **Luna a 6-a şi a 12-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.**

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fişei clinice de monitorizare (Fişa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:

o creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;

o tensiunea arterială sistolică şi distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;

o Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare): cu determinarea capacităţii vitale forţate (FVC)

- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie, cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii şi adulţi.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fişa clinică iniţială (anexa 1)**.

2. Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după

confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).

3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienţii cu vârsta mai mare de 18 ani).

4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENŢIUNE - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul şi va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulaţiei timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacţie alergică la medicaţie - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicaţiei - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză şi va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunţa imediat Centrul de Expertiză.

Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

• Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;

• Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;

• Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti - Clinica Neurologie (pentru pacienţii ajunşi la vârsta adultă).

Dosarul de iniţiere a tratamentului va conţine următoarele documente:

• datele de identificare (copii după certificat de naştere, carte de identitate);

• referat de justificare, parafat şi semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toţi bolnavii să fie luaţi în evidenţă la nivelul CJAS;

• Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;

• Consimţământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (Anexa 4 a prezentului protocol);

• bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutaţie nonsens;

• buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutaţie genetică nonsens, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;

• evaluarea capacităţii de deplasare a pacientului (conform fişei de evaluare iniţială din Programul Naţional DMD - anexa 1 a prezentului protocol);

• greutatea pacientului;

• colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;

• creatinina serică, uree serică şi cistatina C;

• tensiunea arterială sistolică şi diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

Anexa Nr. 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie .....

Fişa clinică de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

Nume	
Prenume	
Data naşterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic	**☐ Distrofie musculară Duchenne (DMD)** **☐ Distrofie musculară Becker (DMB)** **☐ Distrofie musculară formă intermediară (DMI)** **☐ Necunoscut/altele (detaliere)*)**
Adresa	
Telefon, e-mail	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Fraţi (nume, prenume, vârstă)	
Surori (nume, prenume, vârstă)	
Arbore genealogic	
Antecedente heredocolaterale de boală musculară	**☐ Pozitive (detaliere)** **☐ Negative**
Antecedente personale fiziologice	
DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament)	**☐ Mers independent achiziţionat la vârsta de (luni): .....** **☐ Dezvoltare cognitivă în prezent: ☐ N; ☐ Anormală** **☐ Limbaj receptiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal** **☐ Limbaj expresiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal** **☐ Comportament în prezent: ☐ N; ☐ Anormal**
Vârsta la diagnostic	
Instituţia unde a fost diagnosticat	

*) Copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment.

ISTORIC ŞI INFORMAŢII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

Caracteristici clinice	DA	NU
Deficit muscular		
Hipertrofie musculară		
Mers pe vârfuri		
Mialgii/crampe		
Mioglobinurie		
Disfuncţii cognitive		
Întârziere în DPM		
CK crescute, asimptomatic		

Complicaţii la anestezie		
Diagnostic prenatal		

- status-ul tratamentului cortizonic:
|_| da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
|_| nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
|_| niciodată
|_| necunoscut
- afectare cardiacă
|_| da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
|_| aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
|_| cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
|_| nu
|_| necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
|_| da, tot timpul
|_| da, parte din timp
|_| nu
- ventilaţie invazivă
|_| da, tot timpul
|_| da, parte din timp
|_| nu
- primeşte medicaţie cardiacă
|_| da (detaliere la sfârşitul documentului)
|_| nu
|_| necunoscut
- chirurgia scoliozei
|_| da (la vârsta de .....)
|_| nu
|_| necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
|_| da (detaliere)
|_| nu
|_| necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
|_| poate merge independent în prezent
|_| nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
|_| nu
|_| o parte din timp (de la vârsta de .....)
|_| tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
|_| da, în prezent (numele medicamentului .....)
|_| nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
|_| niciodată
|_| necunoscut

DATE CLINICE ŞI EXAMEN CLINIC GENERAL

Caracteristici clinice	**Valoare**
Greutate (kg)	
Înălţime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc corticoterapie	

I. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

Umeri şi membre superioare (Scala Brooke)	**DA**	**NU**
1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale		
Şolduri şi membre inferioare (Scala Vignos)		
1. Merge şi urcă scările fără ajutor		
2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor		
3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

II. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

Manevră (unitate de măsură)	**Rezultat**
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor..../....) (Anexa 3)	
Scala pentru Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL***) (Anexa 3)	

**) Această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului.

***) Se va efectua numai la pacienţii nonambulatori.

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învăţare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	

Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) Se va menţiona tipul testului efectuat.

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)
ANALIZE UZUALE

Analiza	**Valoare**	**Analiza**	**Valoare**
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total	
GPT		LDL colesterol	
Uree serică		HDL colesterol	
Creatinină serică		Trigliceride	

TESTE GENETICE
- ca prim test diagnostic: |_| DA; |_| NU
- ca al doilea test diagnostic: |_| DA; |_| NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ
- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): |_| DA; |_| NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): |_| DA; |_| NU
- muşchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt muşchi)
- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat
- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)
- imunohistochimie
- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ
- EKG:
|_| normal
|_| anormal (detaliere): .....
|_| Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
|_| normală
|_| anormală
|_| fracţia de ejecţie a VS (valoare):
|_| Data efectuării:

EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE
- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare):
|_| capacitate vitală
|_| volum expirator forţat: .....%
|_| Data efectuării:

EVALUARE RUDE
- **FRATE/FRAŢI (dacă este cazul):**
|_| Clinică
|_| CK
|_| Genetică

- **SORĂ/SURORI (dacă este cazul)**

|_| Clinică

|_| CK

|_| Genetică

- **MAMA**

|_| Clinică

|_| CK

|_| Genetică

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

ALTE TRATAMENTE

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primeşte tratament: .....

|_| .....

A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Naţional:

|_| DA |_| NU

A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:

|_| DA |_| NU

SE RECOMANDĂ:

ATALUREN - doza:

Medic centru de expertiză:

Semnătură, parafă:

Data completării Fişei de iniţiere:

Anexa Nr. 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....
Departamentul/Secţia/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....

Fişa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren

Tip evaluare

Medic curant [ ] 3 luni, [ ] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ....) ....

Centrul de expertiză [ ] 6 luni [ ] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...

Nume	
Prenume	
Data naşterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic clinic	**☐ Distrofie musculară Duchenne (DMD)** **☐ Distrofie musculară Becker (DMB)** **☐ Distrofie musculară formă intermediară (DMI)** **☐ Necunoscut/altele (detaliere)*)**
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Vârsta la diagnostic	
Data iniţierii tratamentului cu Ataluren	

*) Copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment.

EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Caracteristici clinice	**Valoare**
Greutate (kg)	
Înălţime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie	

INFORMAŢII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:

☐ da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
☐ niciodată
☐ necunoscut

- afectare cardiacă
|_| da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
|_| aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
|_| cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
|_| nu
|_| necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
|_| da, tot timpul
|_| da, parte din timp
|_| nu
- ventilaţie invazivă
|_| da, tot timpul
|_| da, parte din timp
|_| nu
- primeşte medicaţie cardiacă
|_| da (detaliere la sfârşitul documentului)
|_| nu
|_| necunoscut
- chirurgia scoliozei
|_| da (la vârsta de .....)
|_| nu
|_| necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
|_| da (detaliere)
|_| nu
|_| necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
|_| poate merge independent în prezent
|_| nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
|_| nu
|_| o parte din timp (de la vârsta de .....)
|_| tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
|_| da, în prezent (numele medicamentului .....)
|_| nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
|_| niciodată
|_| necunoscut

EVALUARE FUNCŢIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Umeri şi membre superioare	**DA**	**NU**
1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		

6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale		
Şolduri şi membre inferioare		
1. Merge şi urcă scările fără ajutor		
2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor		
3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCŢIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Manevră (unitate de măsură)	**Rezultat**
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor .../....)	

**) Această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului.

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învăţare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) Se va menţiona tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani.

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Analiza	**Valoare**	**Analiza**	**Valoare**
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total****)	
GPT		LDL cholesterol****)	
Uree serică		HDL cholesterol****)	
Creatinină serică		Trigliceride****)	

****) Se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu ataluren.

EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:

|_| normal

|_| anormal (detaliere): .....

|_| Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

|_| normală

|_| anormală

|_| fracţia de ejecţie a VS (valoare):

|_| Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an
- evaluare cardiacă la apariţia semnelor cardiace (acestea pot fi discrete şi nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienţii care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creşterii în greutate şi al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenţie chirurgicală majoră şi intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcţie de intelect şi cooperare):

|_| capacitate vitală

|_| volum expirator forţat: .....%

|_| Data efectuării:

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primeşte tratament: .....

|_| .....

SE RECOMANDĂ:

[ ] Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:

[ ] Întreruperea tratamentului cu ATALUREN

Medic centru de expertiză/secţie/ambulatoriul de specialitate:

Semnătură, parafă:

Data completării Fişei de monitorizare:

Anexa Nr. 3

Evaluarea Ambulatorie North Star	
Nume: Data naşterii:	Data: Examinator:

Activitate	2	1	0	Scor
1. Stă	Stă vertical, liniştit şi simetric, fără compensare (cu călcâiele plate şi picioarele în poziţie neutră) pentru minim 3 secunde	Stând liniştit, dar cu un anumit grad de compensare (... pe vârfuri sau cu picioarele abduse sau cu fundul blocat în afară/şoldul flectat etc.) pentru minim 3 secunde	Nu poate sta liniştit sau independent, are nevoia (Erată G&G: nevoie) de suport (chiar minim)	
2. Merge	Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat	Mers persistent sau obişnuit pe vârfuri, incapabil să ruleze consistent	Pierderea mersului independent - poate folosi orteze de genunchi-gleznă-picior sau merge pe distanţe scurte cu asistenţă	
3. Se ridică de pe scaun	Capabil să se ridice în picioare, păstrând braţele pliate. Poziţia de plecare este cu şoldul şi genunchii la 90°, picioarele pe podea/sprijinite pe o cutie step	Cu ajutor din partea coapselor/împins în scaun/întoarcere pe burtă sau poziţii de start modificate prin lărgirea bazei	Incapabil	
4. Stă pe un picior - drept	Capabil să stea vertical în mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipă sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adducţia coapselor sau alt truc	Incapabil	
5. Stă pe un picior - stâng	Capabil să stea vertical în mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Stă dar fie pentru o clipă sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adducţia coapselor sau alt truc	Incapabil	
6. Urcă pe cutia step - cu dreptul	Pas în faţă - nu are nevoie de suport	Urcă lateral/roteşte trunchiul/circumduce şoldul sau are nevoie de susţinere	Incapabil	
7. Coboară de pe cutia step - cu dreptul	Cu faţa înainte, coboară controlând piciorul de sprijin. Nu are nevoie de susţinere	Prin lateral, evită coborârea sau are nevoie de susţinere	Incapabil	
8. Urcă pe cutia step - cu stângul	Pas în faţă - nu are nevoie de suport	Urcă lateral/roteşte trunchiul/circumduce şoldul sau are nevoie de susţinere	Incapabil	

9. Coboară de pe cutia step - cu stângul	Cu faţa înainte, coboară controlând piciorul de sprijin. Nu are nevoie de susţinere	Prin lateral, evită coborârea sau are nevoie de susţinere	Incapabil	
10. Ridică capul	În decubit dorsal, capul trebuie să fie ridicat pe linie mediană. Bărbia se mişcă către piept	Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului (protracţie)	Incapabil	
11. Se ridică în şezând	Începe în decubit dorsal - poate folosi o mână/braţ pentru a se împinge	Folosrste (Erată G&G: Foloseşte) două braţe/se trage de picioare sau se întoarce către podea	Incapabil	
12. Se ridică de pe podea	Nu se evidenţiază manevra Gower	Manifestă cel puţin una din componentele manevrei Gower descries (Erată G&G: descrise) - în special se întoarce către podea şi/sau foloseşte mâna (mâinile) pe picioare	a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelot (Erată G&G: obiectelor), de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil	
13. Stă pe călcâie	Stă clar doar pe călcâie cu ambele picioare în acelaşi timp (se acceptă să se mişte câţiva paşi pentru păstrarea echilibrului)	Flectează şoldul şi ridică doar antepiciorul	Incapabil	
14. Sare	Cu ambele picioare în acelaşi timp, părăseşte solul simultan	Picioarele unul după altul (evită) sau nu realizează complet desprinderea cu ambele picioare în aceleşi (Erată G&G: acelaşi) timp	Incapabil	
15. Sare pe piciorul derpt (Erată G&G: drept)	Desprinde antepiciorul şi călcâiul de pe sol	Capabil să îndoaie genunchiul şi să ridice călcâiul, fără desprindere de la podea	Incapabil	
16. Sare pe piciorul stâng	Desprinde antepiciorul şi călcâiul de pe sol	Capabil să îndoaie genunchiul şi să ridice călcâiul, fără desprindere de la podea	Incapabil	
17. Aleargă (10 m)	Ambele picioare părăsesc solul (fără faza se dublu sprijin în timpul alergării)	"Alergare Duchenne"/mers rapid	Merge	
TOTAL = /34				

Timpul RFF (de ridicare de la podea): ____, ___
Timpul de alergare/mers pe 10 m: ____, ___
Note:

Scala pentru Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

Nume:	Data testării: _ _/_ _/_ _ _ _

Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) - Fişa de lucru

Braţul preferat (folosit la toate testările): |_| **Drept** |_| **Stâng**
Extensia cotului ROM: Drept: **Stâng:** **exp.: complet = 0°** **contractură 10° = -10°**
Supinaţie ROM: Drept: |_| Complet |_| ¾ |_| ½ |_| ¼ **Stâng:** |_| Complet |_| ¾ |_| ½ |_| ¼

Itemul de intrare A - începeţi cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare. Încercuiţi scorul pentru fiecare item.
NU INCLUDEŢI ÎN SCORUL TOTAL

Item	Descriere	0	1	2	3	4	5	6
A	**Item de intrare**	Nicio funcţie utilă a mâinii	Poate folosi mâna pentru a ţine pixul sau pentru a ridica o monedă sau pentru a conduce un scaun rulant electric.	Poate ridica 1 sau 2 mâini la gură dar nu poate ridica un pahar ce conţine o greutate de 200 g la gură.	Poate ridica paharul de plastic ce conţine o greutate de 200 g la gură folosind 1 sau 2 mâini.	Poate ridica simultan ambele braţe (la înălţimea umărului cu sau fără compensare) adică cotul îndoit sau în extensie.	Poate ridica simultan ambele braţe deasupra capului doar prin îndoirea coatelor (scurtând circumferinţa mişcării/ folosind muşchii accesori)	Poate abduce simultan ambele braţe, într-un cerc commplet (Erată G&G: complet), cu coatele extinse, până se ating deasupra capului.

Pentru itemul A: Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, începeţi cu itemul 1 - pe această pagină
Un scor de 1, 2, începeţi cu itemul 7 de pe pagina 2

Nivel înalt: regiunea umărului

Item	Descriere	0	1	2	Scor
1 Scorul de la Itemul de intrare de mai sus	**Abducţia umerilor, ambele braţe deasupra capului** "Ridică-ţi braţele prin lateral deasupra capului - încearcă să menţii coatele întinse"	Incapabil	Poate ridica simultan ambele braţe **deasupra capului** doar prin flexia coatelor (**cu** compensare)	Poate abduce simultan ambele braţe, într-un cerc commplet (Erată G&G: complet), cu coatele extinse, până se ating deasupra capului.	
2	**Ridică ambele braţe la înălţimea umărului (coatele la înălţimea umărului)** "Ridică-ţi braţele	Incapabil	Poate ridica ambele braţe la înălţimea umărului, fie una câte una, fie cu coatele îndoite (**cu compensare**)	Poate ridica ambele coate la înălţimea umărului fără compensare	

	la nivelul umerilor"				
3	**Flexia umărului la înălţimea umărului (fără greutăţi)** "Întinde mâna şi atinge mâna mea"	Incapabil	Capabil, **cu** compensare	Capabil, **fără** compensare	
4	**Flexia umărului la înălţimea umărului cu o greutate de 500 g** "Întinde-ţi mâna şi atinge mâna mea"	Incapabil	Capabil sa ridice greutatea de 500 g **cu compensare**	Capabil să ridice greutatea de 500 g **fără compensare**	

Anexa Nr. 4

FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAŢIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD)
privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu **CNP** .....diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conţine substanţa activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentraţii, fiecare conţinând 125 mg, 250 mg şi 1000 mg de substanţă activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale şi propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcţia musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienţilor cu vârste de 2 ani şi peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariţia unei anomalii a unei proteine din muşchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcţionarea adecvată a muşchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcţionale şi ajută la funcţionarea corespunzătoare a muşchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacţii adverse după ce ia Translarna:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greaţă, vărsături. Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, ameţeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipaţie, diaree, flatulenţă, regurgitaţie, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupţii cutanate, dureri de braţe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvenţă anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): creşteri ale concentraţiilor de lipide din sânge, creşteri ale rezultatelor testelor funcţiei renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienţi.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomicină prin injecţie intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acţiune al altor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecţie. Acestea pot afecta funcţia renală a copilului.

Spuneţi medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteţi în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice şi/sau al infecţiei cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecţii severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esenţială la adulţi
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna şi medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale. Medicul va analiza concentraţiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul şi trigliceridele) şi funcţia renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Translarna, am obligaţia de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni şi apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză Duchenne, şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutaţie non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceştia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - aşa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi în REGULAMENTUL de organizare şi funcţionare a Comisiei de Experţi a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului naţional de boli rare.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacităţii de deplasare - menţinută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condiţiile de includere în Sub-Programul Naţional de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea iniţierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi asistenta medicală privind modul de administrare.

Data: Pacient

Semnătura:

Părinte/Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant: Medic coordonator Centru de Expertiză:

Semnătura: Semnătura

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 220, cod (M09AX07): DCI NUSINERSENUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

II. INDICAŢII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în tratarea pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale al tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii

A. Pacienţi cu AMS Tip I

a. Obiectivele tratamentului

Îmbunătăţirea funcţiei motorii şi/sau menţinerea funcţiei motorii precum şi ameliorarea funcţiei respiratorii care implică o îmbunătăţire funcţională relevantă (evitarea necesităţii ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente) şi creşterea duratei de supravieţuire şi calităţii vieţii copilului.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existenţa a cel puţin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienţi cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situaţia în care pacientul a avut tratament cu nusinersen şi acesta a fost întrerupt iar, după 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutăţire semnificativă a funcţiei motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a rămas eligibil (nu are criterii de excludere şi nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) tratamentul poate fi reintrodus.

B. Pacienţi cu AMS Tip II şi Tip III

a. Obiectivele tratamentului

Ameliorarea relevantă a funcţiei motorii şi respiratorii care implică îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleţie homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existenţa a cel puţin 2 copii a genei SMN2;
- pacienţi simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor ≤ 54 puncte la măsurarea funcţiei motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienţi care au primit tratament cu nusinersen, însă s-a decis întreruperea acestuia, iar la 8 luni de la oprirea tratamentului se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE, dar pacientul a rămas eligibil (nu are criterii de excludere şi nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) acesta poate fi reintrodus.

Notă: Se consideră că pacienţii cu un scor HFMSE al funcţiei motorii peste 54 puncte nu necesită tratament şi vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situaţia în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

C. <u>Pacienţi cu AMS presimptomatici:</u>

a. Obiectivele tratamentului

Realizarea achiziţiilor motorii (susţinerea capului, achiziţia poziţiei şezânde fără sprijin şi a mersului independent), evitarea necesităţii suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,
- fără simptome clinice,
- existenţa a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienţii cu 4 copii SMN2 vor fi evaluaţi la fiecare 3 - 6 luni şi trataţi la apariţia prinelor semnne (Erată G&G: primelor semne) clinice

V. CRITERII DE EXCLUDERE

A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în oricare din următoarele situaţii:

- pacienţi fără confirmare genetică a bolii AMS,
- pacienţi cu mai puţin de 2 copii SMN2,
- pacienţi cu AMS tip 0,
- pacienţi care necesită ventilaţie asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,
- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui şunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

B. <u>Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III</u>

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situaţii:

- pacienţi care necesită ventilaţie asistate invazivă permanentă (> 16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,

- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui şunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

- boala în stadii foarte avansate cu scor ≥ 47 pe scala funcţională Egen care nu au beneficiu clinic şi nu ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului (pacienţi cu activitate funcţională minimă care necesită asistenţă pentru toate activităţile vieţii cotidiene, cu traheostomie etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obţinerii unui beneficiu clinic relevant şi nu se consideră că ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului.

VI. TRATAMENT

a. Doze şi algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie iniţiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluţie injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 şi 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreţinere la fiecare 120 de zile.

În situaţiile de forţă majoră (catastrofe naturale, război, epidemii etc.) sau alte situaţii excepţionale, ţinând cont de bunele practici medicale şi siguranţa pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări şi 14 zile (până la maxim 30 de zile) după a 4-a administrare (date care se regăsesc în FORMULARUL PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NUSINERSENUM),

- administrările se pot face mai devreme cu maximum 4 zile (perioadă între administrări minim 10 zile) pentru perioada de iniţiere (între dozele 1 - 3), maximum 7 zile (între dozele 3 şi 4) şi maximum 30 de zile (perioadă între adminstrări (Erată G&G: administrări) minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,

- în situaţiile de mai sus la următoarea administrare pacientul reia calendarul lui prestabilit de injectare, astfel dacă a venit cu 30 de zile înainte de 4 luni injectarea următoare se va face la 4 luni + 30 zile, dacă a venit cu o întârziere de 30 zile următoarea injectare se va face după 3 luni.

b. Mod de administrare

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncţie lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecţie intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecţia nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecţie sau inflamaţie. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluţie injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

Măsuri speciale:

- poate fi necesară sedarea, în funcţie de starea clinică a pacientului;

- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienţii cu vârsta mai mică şi la pacienţii cu scolioză;

- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +\- culturi.

- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea şi administrarea nusinersen conform instrucţiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

Notă: Pacienţii trataţi cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declaraţiei de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie).

VII. CRITERII DE EVALUARE ŞI MONITORIZARE

A. Pacienţi cu AMS Tip I

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),
- respiraţie paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU

2. Date despre îngrijirile de suport:

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

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă complete,
- teste de coagulare: INR, TTPa,
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinuria,
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2)
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

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

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă,
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori),
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori).

B. Pacienţi cu AMS tip II sau III

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienţii vor fi monitorizaţi pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),
- scolioză: DA/NU,
- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU

2. Date despre îngrijirile de suport:
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:
- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)
- distanţa exprimată în metri obţinută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (Anexa 2)
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente Scalei Funcţionale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC şi FEV1

c. Alte criterii:
- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

C. <u>Pacienţi cu AMS presimptomatici</u>

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1)

1. Date generale:
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii,
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),
- examen clinic general şi neurologic

2. Date despre îngrijirile de suport:
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilaţie asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv
- ventilaţie mecanică: Da/Nu

Notă: date important de menţionat în evoluţia pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcţiei renale: creatinină, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2);
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

- suport ventilator: da/nu
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

2) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.

4) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră)

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul

6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la iniţierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situaţiile următoare:

a. apare o scădere a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către profesionişti în sănătate cu experienţă în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuţi).

b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcţiei motorii (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secţiunea 2). La aceştia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătăţire a scorului pe Scala HINE secţiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI-a doze) se va decide oprirea tratamentului.

Notă: Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutăţire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului. În cazul ameliorării, se continuă tratamentul şi se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcţiei motorii faţă de evaluarea anterioară.

B. <u>Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III</u>

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Nu se produce o îmbunătăţire de cel puţin ≥ 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creştere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creştere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcţie de rezultatele obţinute după încă o nouă administrare şi o nouă evaluare la 4 luni.

3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare parţială faţă de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.

4) După 2 ani de la iniţierea tratamentului nu se obţine niciun progres funcţional. În cazul în care apare o înrăutăţire semnificativă a situaţiei motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;

5) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.

6) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

7) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.

9) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră);

10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.

C. <u>Pacienţii cu AMS presimptomatici</u>

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului;

4) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră);

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialităţile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unităţi sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condiţiile de asepsie/antisepsie şi unde există echipele multidisciplinare necesare şi specializate în îngrijirea pacienţilor cu AMS.

Injectarea intratecală se va face de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

Anexa Nr. 1

FIŞA EVALUARE INIŢIALĂ
AMIOTROFIE SPINALĂ

Data:
Nume:
Prenume:
CNP:
Tip AMS:

1. Date generale:
Data apariţiei simptomelor:
Data diagnosticului:
Diagnostic genetic:
- deleţie homozigotă/mutaţie heterozigotă compusă gena SMNI
- număr copii SMN2

Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii:
Date antropometrice: G = L = IMC =
Temperatura:
FR:
AV: TA:
Curbele de creştere (WHO)
- ascendentă/staţionară/descendentă

Respiraţie paradoxală:
- DA/NU

Scolioză
- DA/UN
- unghi Cobb:

Intervenţie chirurgicală pentru scolioză:
- DA/NU
- DATA
- INSTITUŢIA

Retracţii musculare:
- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:

Modul de alimentaţie:
- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:
- DA/NU

Kinetoterapie
- DA/NU
- Nr. zile/sapatamana (Erată G&G: săptămână)

Dispositive (Erată G&G: Dispozitive) ortotice
- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:
- DA/NU

Ventilaţie asistată:
- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă/nocturnă

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului
- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcţiei renale: creatinină, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:

• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)

• mers
- DA/NU
- independent/dispozitive mecanice (ortotice)

• numărul de ore petrecute în scaunul rulant

• numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2*

• numărul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND)

• numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Funcţional Motor Scale - Expanded (HFMSE)*

• numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiuea (Erată G&G: Versiunea) a 2-a (EK 2)

• distanţa obţinută în metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)

• numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

• numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:

• spirometria (> 4 ani):
- FVC:
- FEV1:
c . Alte criterii:
• numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:
• necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)
• necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

FIŞA EVALUARE FOLLOW-UP
AMIOTROFIE SPINALĂ

Data:
Nume
Prenume
CNP:
Tip AMS:
Număr injectare:
Reacţii adverse:
- DA/NU
- Descriere
1. Date generale:
Data apariţiei simptomelor:
Data diagnosticului:
Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii:
Date antropometrice: G = L = IMC =
Temperatura:
FR:
AV: TA:
Curbele de creştere (WHO)
- ascendentă/staţionară/descendentă
Respiraţie paradoxală:
- DA/NU
Scolioză
- DA/UN
- unghi Cobb:
Intervenţie chirurgicală pentru scolioză:
- DA/NU
- DATA
- INSTITUŢIA
Retracţii musculare:
- DA/NU
- Localizare
2. Date despre îngrijirile de suport:
Modul de alimentaţie:
- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă
Fizioterapie respiratorie:
- DA/NU
Kinetoterapie

- DA/NU
- Nr. zile/sapatamana (Erată G&G: săptămână)

Dispositive (Erată G&G: Dispozitive) ortotice

- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:

- DA/NU

Ventilaţie asistată:

- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă/nocturnă

3. Teste de laborator:

- Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului
- hemoleucogramă complete
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcţiei renale: creatinină, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:

• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)

• mers

- DA/NU
- independent/dispozitive mecanice (ortotice)

• numărul de ore petrecute în scaunul rulant

• numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2*

• numărul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND)

• numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Funcţional Motor Scale - Expanded (HFMSE)*

• numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiuea (Erată G&G: Versiunea) a 2-a (EK 2)

• distanţa obţinută în metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)

• numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

• numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:

• spirometria (> 4 ani):

- FVC:
- FEV1

c . Alte criterii:

• numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:

• necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

• necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

Anexa Nr. 2

Scala dezvoltare motorie pe etape (WHO)

Descriere	**Da până în prezent (vârstă - an, lună)**	**Niciodată**	**Da, dar a pierdut-o (vârstă - an, lună)**
Susţine capul			
Se rostogoleşte			
Stă în şezut independent			
Se târăşte			
Menţine ortostatismul cu ajutor			
Menţine ortostatismul independent			
Merge cu ajutor			
Merge independent			

SCALA CHOP INTEND

Nume: Diagnostic:

RM: Vârsta gestaţională:

Data examinării: Ora examinării: Timpul de la ultima masă:

Data naşterii: Starea de sănătate actuală: IACRS |_| Sonda nazogastrică |_| BIPAP |_|

SHR/zi ____ SHR fără BIPAP la testare ____

Punct	**Poziţie**	**Procedura de testare**	**Răspuns evaluat**		**Scor**	
1 Mişcarea spontană (extremitatea superioară)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obţine răspunsul	Mişcarea antigravitaţională a umărului (coatele desprinse de suprafaţa de contact)	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Mişcare antigravitaţională active (Erată G&G: activă) (mâna şi antebraţul desprinse de suprafaţa de contact)	**3**	**Dr.**	
			Mişcarea articulaţiei pumnului	**2**		Stare:
			Mişcarea degetelor	**1**		
			Nici o mişcare a membrelor	**0**		
2 Mişcarea spontană (extremitatea inferioară)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obţine răspunsul	Mişcarea antigravitaţională a şoldului (picioarele şi genunchii desprinşi de suprafaţa de contact)	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Mişcarea antigravitaţională de adducţie a şoldului/rotaţie internă (genunchii desprinşi de suprafaţa de contact)	**3**	**Dr.**	
			Mişcare activă a genunchilor cu eliminarea gravitaţiei	**2**		Stare:
			Mişcarea gleznelor	**1**		
			Nici o mişcare a membrelor	**0**		
3 Strângerea	Decubit dorsal	Forţa de strângere:	Menţine strângerea cu mâna, cu umărul desprins de pat	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:

cu mâna		puneţi degetul în palmă şi ridicaţi până când umărul se desprinde de pe suprafaţă; observaţi când copilul slăbeşte strângerea. Puteţi folosi jucării cu diametru asemenător (Erată G&G: asemănător) pentru copiii mai mari.	Menţine strângerea, cu cotul desprins de pat (umerii pe suprafaţă)	**3**	**Dr.**	
			Menţine strângerea, cu antebraţul desprins de pe suprafaţă (cotul susţinut pe suprafaţă)	**2**		Stare:
			Menţine strângerea doar fără tracţiune	**1**		
			Nu poate menţine strângerea	**0**		
4 Capul în poziţie mediană cu stimulare vizuală*)	Decubit dorsal, capul pe linie mediană	Stimularea vizuală este oferită cu ajutorul unei jucării. Dacă capul este menţinut pe linie mediană timp de 5 secunde: Poziţionaţi capul în rotaţie maximă şi aplicaţi stimulul visual (Erată G&G: vizual)pentru a încuraja întoarcerea capului pe median.	Revine de la rotaţia maximă pe linie mediană.	**4**	**Stg > Dr.** **Dr > Stg.**	Partea cea mai bună:
			Întoarce capul parţial până la linia mediană	**3**		
			Menţine poziţia mediană pentru 5 sec. sau mai mult	**2**		Stare:
			Menţine poziţia mediană mai puţin de 5 secunde	**1**		
			Capul cade în lateral, nu încearcă să revină pe median.	**0**		
5 Adductorii şoldului	Decubit dorsal, fără scutec	Coapsele flectate şi aduse. Picioarele depărtate la nivelul şoldurilor, coapsele paralele, genunchii uşor depărtaţi.	Menţine genunchii desprinşi de pe suprafaţa patului > 5 sec sau ridică picioarele de pe suprafaţă.	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Menţine genunchii desprinşi de pe suprafaţa patului între 1 - 5 sec.	**2**	**Dr.**	
			Nicio încercare de a menţine genunchii desprinşi de pe suprafaţă	**0**		Stare:
6 Rotirea: provocată de la picioare*)	Decubit dorsal (braţele lateral), menţineţi partea testată deasupra,	1. Apucaţi partea inferioară a coapsei copilului,	Când este aplicată tracţiunea la sfârşitul manevrei, se roteşte pe burtă cu redresarea laterală a capului.	**4**	**La Stg.**	Partea cea mai bună:

	rotiţi dinspre partea testată.	flectaţi şoldul şi genunchiul şi aduceţi peste linia mediană, aducând pelvisul vertical, menţineţi tracţiunea şi opriţi-vă în această poziţie. 2. Dacă copilul se rostogoleşte, aplicaţi tracţiune pe diagonală la 45° şi opriţi-vă pentru a permite copilului să încerce să deroteze corpul.	Se roteşte lateral până pe burtă fără redresarea laterală a capului, eliberând braţul încărcat de greutate pentru a finalize (Erată G&G: finaliza) rostogolirea.	**3**		
			Pelvisul, trunchiul şi braţul se ridică de pe suprafaţă, capul se roteşte spre lateral, braţul vine în faţa corpulu (Erată G&G: corpului)	**2**	**La Dr.**	
			Pelvisul, trunchiul şi braţul se ridică de pe suprafaţă, capul se întoarce lateral. Braţul rămâne în spatele trunchiului	**1**		Stare:
			Pelvisul este ridicat pasiv de pe suprafaţa de sprijin	**0**		
7 Rotirea: provocată de la braţe*)	Decubit dorsal (braţele lateral), menţineţi partea testată deasupra, rotiţi dinspre partea testată.	1. Ţineţi copilul de cot, mişcaţi-l spre umărul opus, menţineţi tracţiunea asupra membrului şi opriţi-vă cu umerii vertical, permiteţi copilului să deroteze. 2. Dacă pelvisul ajunge la vertical, continuaţi să aplicaţi tracţiune.	Se roteşte pe burtă cu redresarea laterală a capului.	**4**	**La Stg.**	Partea cea mai bună:
			Se roteşte lateral până pe burtă fără redresarea laterală a capului; trebuie să elibereze complet braţul încărcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea.	**3**		
			Se roteşte spre lateral, piciorul vine în adducţie, aducând pelvisul vertical.	**2**	**La Dr.**	
			Capul se întoarce spre lateral, umărul şi trunchiul se ridică de pe suprafaţa de sprijin.	**1**		Stare:
			Capul se întoarce spre lateral; corpul rămâne moale sau umărul se ridică pasiv.	**0**		
8 Flexia umărului şi a cotului şi abducţia orizontală.	Decubit lateral, braţul de sus sprijinit pe corp, extensie umăr şi flexie cot de 30° (fixaţi braţul de jos dacă e necesar)	Prezentaţi rapid o jucărie la lungimea braţului în dreptul umărului (se aplică stimularea şi se observă mişcarea spontană)	Ridică mâna de pe suprafaţă cu mişcarea antigravitaţională a braţului	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Capabil să flecteze umărul la 45°, fără mişcare antigravitaţională a braţului.	**3**		
			Flexează cotul după ce braţul cade de pe corp.	**2**	**Dr.**	
			Capabil să ridice braţul de pe corp.	**1**		Stare:
			Nicio încercare	**0**		
9 Flexia	Şezând în poală sau pe o	Oferiţi stimulul pe linie mediană	Abduce sau flexează umărul la 60°	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:

umărului şi a cotului	suprafaţă, cu sprijin la cap şi trunchi (20° reclinaţie)	şi la nivelul umărului, la lungimea braţului (se aplică stimularea şi se observă mişcarea spontană)	Abduce sau flexează umărul la 30°	**3**		Stare:
			Orice flexie sau abducte (Erată G&G: abducţie) a umărului	**2**	**Dr.**	
			Flexează doar cotul	**1**		
			Nici o încercare de a ridica braţul	**0**		
10 Extensia genunchiului	Şezând în poală sau la marginea suprafeţei, cu sprijin la cap şi trunchi (20° reclinaţie), coapsele paralele cu solul	Gâdilaţi suprafaţa plantară a piciorului sau ciupiţi uşor degetul mare	Extinde genunchiul > 45°	**4**	**Stg.**	
			Extinde genunchiul între 15°-45°	**2**		
			Orice extensie vizibilă a genunchiului	**1**	**Dr**	
			Nici o extensie vizibilă a genunchiului	**0**		
11 Flexia şoldului şi dorsiflexia piciorului	Tineţi copilul sprij. de corpul dvs cu picioarele libere, cu faţa spre exterior. Susţineţi copilul la niv. abdomen, cu capul aşezat între braţul dvs şi torace	Strângeţi piciorul sau ciupiţi uşor degetul mare	Flexia şoldului sau genunchiului > 30°	**4**	**Stg.**	
			Orice flexie de şold sau genunchi	**3**		
			Doar dorsiflexia gleznei	**2**	**Dr**	
			Nicio mişcare active a şoldului, genunchiului sau gleznei	**0**		
12 Controlul capului*)	Şezând cu sprijin la umeri şi trunchiul drept	Puneţi copilul în şezând rotund cu capul drept şi support (Erată G&G: suport) dat la nivelul umerilor (în faţă şi în spate) (puteţi amâna scorul 1 şi 4 până la finalul testului)	Ridică capul vertical din flexie şi îl întoarce stg-dr	**4**		
			Menţine capul drept >15 sec (oscilaţii cap = scor 2)	**3**		
			Menţine capul pe median > 5 sec cu capul înclinat până la 30° în flexie sau extensie	**2**		
			Ridică sau roteşte capul activ, din flexie, de 2 ori în 15 sec (nu luaţi în considerare dacă mişcarea se face o dată cu respiraţia)	**1**		
			Niciun răspuns, capul atârnă.	**0**		
13 Flexia cotului. Eval. cu item 14	Decubit dorsal	Răspunsul la tracţiune: trageţi copilul în şezând cu extensia braţelor la un unghi de 45°, până în punctul în care capul aproape se ridică de pe suprafaţă	Flexează cotul	**4**	**Stg.**	
			Contracţie vizibilă a bicepsului, fără flexia cotului	**2**		
			Nici o contracţie vizibilă	**0**	**Dr**	

14 Flexia gâtului. Evaluaţi cu item 13	Decubit dorsal	Răspunsul la tracţiune: ţineţi în poziţie mediană articulaţia pumnului, la nivel proximal, umărul la 45°, până în punctul în care capul aproape se ridică de pe suprafaţă	Ridică capul de pe pat	**4**		
			Contracţia vizibilă a muşchiului SCM	**2**		
			Nicio contracţie musculară	**0**		
15 Extensia capului/ gâtului (Landau)	Suspensie ventrală: cu faţa în jos, ţinut cu o mâna la nivelul abdomenului superior	Stimulaţi de-a lungul coloanei vertebrale, de la gât până la sacru. Când axul coronal al capului e paralel cu suprafaţa patului = 0° (orizontal)	Extinde capul în plan orizontal sau deasupra	**4**		
			Extinde capul parţial, dar nu în plan orizontal	**2**		
			Nu face extensia capului	**0**		
16 Incurbarea spinal (Galant)	Suspensie ventrală: cu faţa în jos, ţinut cu o mâna la nivelul abdomenului superior	Stimulaţi paravertebralii toracolombari pe dreapta şi apoi pe stânga sau gâdilaţi abdomenul sau piciorul sau înclinaţi copilul cu includerea reflexului Galant. Pentru copii de peste 10 kg genunchii şi capul pot fi atinse.	Mişcă pelvisul către partea stimulate	**4**	**Stg.**	
			Contracţii musculare paravertebrale vizibile	**2**		
			Nici un răspuns	**0**	**Dr**	
Scor total, cel mai bun scor înregistrat pe fiecare parte pentru fiecare item (maxim 64 de puncte):						

) Adaptat după Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.

Contracturi

Stg. |_| Dr |_| Flexia genunchiului

Stg. |_| Dr. |_| Flexia plantară a gleznei (Genunchiul se extinde < 20 de grade)

Stg. |_| Dr. |_| Mişcarea de adducţie a şoldului Stg. |_| Dr. |_| Contractură BIT

(Notaţi dacă piciorul nu se poate roti şi aduce pentru a atinge suprafaţa în poziţie de decubit dorsal)

Stg. |_| Dr. |_| Elongarea umărului

Stg. |_| Dr. |_| Flexia cotului
Stg. |_| Dr. |_| Rotaţia gâtului
Stg. |_| Dr. |_| Flexia laterală a gâtului
|_| Plagiocefalie |_| Curbatura fixă a coloanei vertebrale

Evaluarea stării comportamentale *(Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984)*:

Starea 1 Somn profund
Starea 2 Somn uşor
Starea 3 Somnoros sau semi-adormit
Starea 4 Alert, cu privirea vie
Starea 5 Ochii deschişi, activ
Starea 6 Plâns

HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION (HINE) - SECŢIUNEA 2 - ETAPELE MOTORII

	0	1	2	3	4	SCOR
Controlul capului	Incapabil să menţină capul în poziţie verticală (normal < 3 luni)	Balansează (normal la 4 luni)	Tot timpul menţinut în poziţie vertical (normal la 5 luni)			
Şezând	Nu poate sta în şezând	Stă cu sprijin la şold (normal la 4 luni)	Se sprijină (normal la 6 luni)	Stă stabil (normal la 7 - 8 luni)	Pivotează (se roteşte) (normal la 9 luni)	
Prinderea voluntară	Nu prinde	Foloseşte toată mâna	Index şi police, dar cu prindere imatură	Prinderea pensă		
Abilitatea de a lovi cu picioarele (în decubit dorsal)	Nu loveşte cu picioarele	Loveşte orizontal fără a ridica picioarele	Loveşte în sus (vertical) (normal la 6 luni)	Atinge piciorul (normal la 4 - 5 luni)	Atinge degetele de la picioare (normal la 5 - 6 luni)	
Rostogolire	Nu se rostogoleşte	Se rostogoleşte pe o parte (normal la 4 luni)	De pe burtă pe spate (normal la 6 luni)	De pe spate pe burtă (normal la 6 luni)		
Târâre	Nu ridică capul	Pe coate (normal la 3	Pe mâna întinsă	Târâre plată pe abdomen (normal la 8 luni)	Târâre pe mâini şi genunchi (normal la 10	

		luni)	(normal la 4 luni)		luni)	
Ortostatism	Nu îşi susţine greutatea	Susţine greutatea (normal la 4 luni)	Stă cu sprijin (normal la 7 luni)	Stă fără sprijin (normal la 12 lu (Notă G&G: lipsă text))		
Mers		Ţopăie/sare (normal la 6 luni)	Merge lateral (merge ţinându-se) (normal la 12 luni)	Merge independent (normal la 15 lu (Notă G&G: lipsă text))		

Scor total: ...../26

SCALA HAMMERSMITH EXTINSA (HFMSE)

Nume:
Data naşterii:
Data evaluării:
Timpul pt. completarea testului:
Data chirurgiei spinale:
Evaluator:

Încercuiţi cel mai mare nivel de mobilitate independenţă
LDC = limitat de contracture
Nici unul - Se roteşte - Se târăşte pe fese - Se târăşte/Merge în patru labe - Merge cu cârje/cadru/cadru cu roţi - Merge cu OGGP/OGP - Merge independent

Comentariu:.....
.....

Test	Instrucţiuni	2	1	0	LDC	S =	Comentarii S = scor
1. Poziţia şezândă pe suport/scaun. Poate fi la marginea suportului sau pe suport/podea. Notaţi cel mai bun rezultat	a. *Poţi sta în şezut pe masa de tratament/scaun, fără să te sprijini pe mâini, până număr la 3? (Fără sprijin la spate/labele picioarelor +/- sprijin)*	Poate sta în şezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste	Are nevoie să se sprijine pe o mână pentru a-şi menţine echilibrul timp de 3 secunde	Are nevoie să se sprijine pe ambele mâini pentru a-şi menţine echilibrul Nu poate sta în şezut			b. **Elementul 1** Postura predominantă a coloanei vertebrale c. d. e. f. g. h.
2. Poziţie şezândă cu	*Poţi sta în şezut pe podea/masa de*	Poate să şadă pe	Poate să şadă pe	Poate să şadă cu			

picioarele întinse Picioarele întinse = genunchii pot fi flexaţi, rotulele îndreptate în sus, gleznele depărtate la < 10 cm între ele	*tratament, fără să te sprijini pe mâini, cu picioarele drepte, până număr la 3?*	podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde	podea/masa de tratament cu picioarele drepte sprijinindu-se într-o mână timp de 3 secunde	picioarele întinse sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde Sau nu poate să şadă cu picioarele întinse			i. Postura predominantă a picioarelor j. k. l. m. n. *Încercuiţi postura predominantă a coloanei vertebrale şi cea a picioarelor*
3. O mână pe cap în poziţie şezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	*Poţi duce o mână pe cap fără să îţi îndoi gâtul?*	Poate să ducă o mână pe cap. Capul şi trunchiul rămân stabile	Poate duce mâna pe cap doar dacă îşi flexează capul	Nu-şi poate duce mâna la cap nici dacă foloseşte mişcări ale capul şi trunchiului			Dr/Stg
4. Două mâini pe cap în poziţie şezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	*Poţi duce ambele mâini pe cap în acelaşi timp fără să-ţi îndoi gâtul?*	Poate pune ambele mâini pe cap, braţele nu ating părţile laterale. Capul şi trunchiul rămân stabile	Poate pune mâinile pe cap, dar numai prin flexie a capului sau prin înclinare laterală sau prin mişcarea de căţărare a mâinilor în sus sau prin punerea lor pe rând	Nu poate pune ambele mâini pe cap			
5. Rotire din decubit dorsal în decubit lateral	*Te poţi roti pe o parte în ambele direcţii? Încearcă să nu-ţi foloseşti mâinile*	Poate să facă o jumătate de rotire din decubit dorsal în ambele părţi	Poate să facă o jumătate de rotire doar în partea dreaptă sau în cea stângă	Nu poate să facă o jumătate de rotire în nicio parte			Umerii perpendiculari pe podea. Trunchiul şi şoldurile aliniate la corp
6. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre dreapta	*Te poţi roti de pe burtă pe spate în ambele direcţii?*	Se întoarce în poziţie de decubit dorsal cu braţele	Se întoarce în poziţie de decubit dorsal folosindu-şi	Nu se poate întoarce în decubit dorsal			

		libere spre dreapta	braţele pentru a se împinge/trage				
7. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre stânga		Se întoarce în poziţie de decubit dorsal cu braţele libere spre stânga	Se întoarce în decubit dorsal folosindu-şi braţele pentru a se împinge/trage	Nu se poate întoarce în decubit dorsal			
8. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre dreapta	*Te poţi roti de pe spate pe faţă în ambele direcţii?*	Se întoarce în poziţie de decubit ventral cu braţele libere spre dreapta	Se întoarce în poziţie de decubit ventral împingând/ trăgându-se în braţe	Nu se poate întoarce în decubit ventral			
9. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre stânga		Se întoarce în poziţie de decubit ventral cu braţele libere spre stânga	Se întoarce în poziţie de decubit ventral împingând/ trăgându-se în braţe	Nu se poate întoarce în decubit ventral			
10. Din poziţie şezândă în poziţie întinsă	*Te poţi întinde în mod controlat din poziţie şezândă?*	Se poate întinde în culcat în mod controlat, prin lateral sau folosindu-se de haine	Se poate întinde prin cădere în faţă şi rotire către lateral	Nu poate sau cade			
11. Sprijinire pe antebraţe	*Te poţi sprijini pe antebraţe şi să rămâi aşa până număr la 3?*	Poate să se sprijine pe coate, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	Menţine poziţia când este aşezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
12. Ridicarea capului din decubit ventral	*Îţi poţi ridica capul, ţinând braţele în lateral, până număr la 3?*	Poate să-şi ridice capul în decubit ventral, cu braţele jos pe lângă corp, timp de 3 secunde	Îşi ridică capul cu braţele poziţionate înainte, timp de 3 secunde	Nu poate			
13. Sprijinire pe braţele întinse	*Te poţi sprijini cu braţele întinse până număr la 3?*	Poate să sprijine pe braţele	Poate să sprijine pe braţele	Nu poate			

		întinse, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	întinse, dacă este poziţionat, timp de 3 secunde				
14. De la poziţia întinsă în poziţia şezândă	*Poţi trece din poziţia întinsă în poziţia şezândă fără să te răsuceşti pe burtă?*	Poate, cu redresare prin lateral	Se întoarce în decubit ventral sau către podea	Nu poate			
15. Statul în patru labe	*Te poţi aşeza pe mâini şi genunchi cu capul sus şi să stai aşa până număr la 3?*	Poate sta în patru labe - capul sus timp de 3 secunde	Menţine poziţia când este aşezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
16. Deplasare în patru labe	*Te poţi deplasa în faţă în patru labe?*	Poate să se deplaseze în patru labe în faţă - mişcă toate cele patru membre de două sau mai multe ori	Mişcă toate cele patru membre o singură dată	Nu poate			
17. Ridicarea capului din decubit dorsal	*Îţi poţi ridica capul şi să te uiţi la degetele de la picioare cu braţele încrucişate până număr la 3?*	În decubit dorsal, capul trebuie să se ridice pe linia mediană. Bărbia se deplasează către piept. Menţine poziţia timp de 3 secunde	Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului. Menţine poziţia timp de 3 secunde	Nu poate			
18. Poziţia în picioare cu sprijin	*Poţi sta în picioare sprijinindu-te cu o mână până număr la 3?*	Poate sta în picioare sprijinindu-se cu o mână timp de 3 secunde	Poate sta în picioare cu sprijin minim la nivelul trunchiului (nu al şoldului) timp de 3 secunde	Poate sta sprijinindu-se pe mână, având nevoie şi de sprijin suplimentar la nivel genunchiului/ şoldului, timp de 3 secunde Sau nu poate			
19. Poziţia în	*Poţi sta în*	Poate sta în	Stă în	Stă în			

picioare fără sprijin	*picioare fără a te sprijini de nimic până număr la 3?*	picioare în mod independent peste 3 secunde	picioare în mod independent timp de 3 secunde	picioare doar scurt timp (mai puţin de 3 secunde) Sau nu poate			
20. Păşire	*Poţi merge fără niciun ajutor sau aparat de susţinere? Arată-mi!*	Poate face peste 4 paşi fără ajutor	Poate face 2 - 4 paşi fără ajutor	Nu poate			
21. Flexia şoldului drept în decubit dorsal	*Îţi poţi aduce genunchiul drept la piept?*	Se obţine flexia completă a şoldului	Iniţiază flexia şoldului drept şi a genunchiului (peste 10% din rangul de mişcare disponibil)	Nu poate			
22. Flexia şoldului stâng în decubit dorsal	*Îţi poţi aduce genunchiul stâng la piept?*	Se obţine flexia completă a şoldului	Iniţiază flexia şoldului stâng şi a genunchiului (peste 10% din rangul de mişcare disponibil)	Nu poate			
23. Din poziţie înaltă pe genunchi, în poziţia de stat pe genunchiul drept	*Îţi poţi ridica genunchiul stâng astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ţi folosi braţele, şi să rămâi aşa până număr la 10?*	Utilizează braţele pentru tranziţie, braţele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Menţine standul pe un genunchi, sprijinindu-se pe un braţ timp de 10 secunde	Nu poate			
24. Din poziţie înaltă pe genunchi, în poziţia de stat pe genunchiul stâng	*Îţi poţi ridica genunchiul drept astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ţi folosi braţele, şi să rămâi aşa până număr la 10?*	Utilizează braţele pentru tranziţie, braţele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Menţine standul pe un genunchi sprijinindu-se pe un braţ timp de 10 secunde	Nu poate			
25. Din poziţie	*Te poţi ridica în*	Poate, fără	Poate	Nu poate			

înaltă pe genunchi, în poziţia în picioare, pornind cu piciorul stâng	*picioare din această poziţie, pornind cu piciorul stâng, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstraţie*	ajutorul braţelor	transfera greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în braţe)				
26. Din poziţie înaltă pe genunchi în poziţia în picioare, pornind cu piciorul drept	*Te poţi ridica în picioare din această poziţie, pornind cu piciorul drept, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstraţie*	Poate, fără ajutorul braţelor	Poate îndepărta greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în braţe)	Nu poate			
27. Din poziţia în picioare în poziţia şezândă	*Te poţi aşeza pe podea, în mod controlat? Încearcă să nu-ţi foloseşti braţele!*	Poate să se aşeze fără a folosi braţele şi fără a se prăbuşi	Se aşază pe podea dar îşi foloseşte braţele sau se prăbuşeşte	Nu poate			
28. Ghemuire	*Te poţi ghemui? Imaginează-ţi că te aşezi pe un scaun foarte jos*	Efectuează ghemuirea fără ajutorul braţelor (flexează şoldurile şi genunchii la cel puţin 90°)	Iniţiază ghemuirea (peste 10%), foloseşte sprijinul pe braţe	Nu poate iniţia			
29. Salt în faţă 30 cm	*Poţi sări cât mai mult, cu ambele picioare, de la această linie până la cealaltă?*	Sare cel puţin 30 cm, cu ambele picioare simultan	Sare între 5 şi 27,5 cm, cu ambele picioare simultan	Nu poate sări cu ambele picioare simultan.			
30. Urcarea treptelor folosind balustrada	*Poţi urca pe trepte? Te poţi folosi de o balustradă*	Urcă 4 trepte folosind balustrada şi păşind alternativ	Urcă 2 - 4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păşi	Nu poate urca 2 trepte folosind o balustradă			
31. Coborârea treptelor folosind balustrada	*Poţi coborî pe trepte? Te poţi folosi de o balustradă*	Coboară 4 trepte folosind balustrada şi păşind alternativ	Coboară 2 - 4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păşi	Nu poate coborî 2 trepte folosind o balustradă			
32. Urcarea treptelor fără a folosi	*Poţi urca pe trepte? Încearcă să nu te foloseşti*	Urcă 4 trepte cu braţele	Urcă 2 - 4 trepte, cu braţele	Nu poate urca 2 trepte cu braţele			

balustrada	*de balustradă*	libere şi păşind alternativ	libere, în orice mod de a păşi	libere			
33. Coborârea treptelor fără a folosi balustrada	*Poţi coborî pe trepte? Încearcă să nu te foloseşti de balustradă*	Coboară 4 trepte cu braţele libere şi păşind alternativ	Coboară 2 - 4 trepte, cu braţele libere, în orice mod de a păşi	Nu poate coborî 2 trepte cu braţele libere			
SCOR		**Rezultate de 2 =**	**Rezultate de 1 =**	**Rezultate de 0 =**	**TOTAL =/66**		

TESTUL DE MERS 6 MINUTE (6MWT)

Subiect:	Data testului (zz/ll/aa): _ _/_ _/_ _
Evaluator:	

Lista de verificare pre-test:	Da	Nu	Nu se aplică
1. Pacientul poartă încălţăminte adecvată?	☐	☐	
2. Pacientul nu poartă nicio orteză deasupra gleznei?	☐	☐	
3. Subiectul s-a odihnit timp de 10 minute ?	☐	☐	
4. KT a demonstrat mersul?	☐	☐	
5. Asistentul "urmăritor" este considerat competent de către KT?	☐	☐	
6. A fost oferită oportunitatea de a merge la baie?	☐	☐	
Răspunsurile 1 - 6 trebuie să fie da pentru a continua cu 6MWT	☐	☐	
Care este locaţia testului? Locaţie =			
Este aceeaşi locaţie ca la testele anterioare?	☐	☐	☐
Care este suprafaţa podelei? Suprafaţa podelei =			
Pacientul poartă talonete adăugate în pantofi? Descrieţi	☐	☐	
Tipul inserţiei =			
Aceasta este o repetare a testului pentru că primul test a fost nevalid?	☐	☐	

Nr.	**Distanţa (M)**	**Timpul (m:ss)**		**Nr.**	**Distanţa (M)**	**Timpul (m:ss)**	**DETALII DESPRE CĂDERE**		
								Timpul căderii (m:ss)	**Timpul revenirii (m:ss)**
0	0	0:00		**20**	500	_:_ _	**Căderea A**	_:_ _	_:_ _
1	25	_:_ _		**21**	525	_:_ _	**Căderea B**	_:_ _	_:_ _
2	50	_:_ _		**22**	550	_:_ _	**Căderea C**	_:_ _	_:_ _
3	75	_:_ _		**23**	575	_:_ _	**Căderea D**	_:_ _	_:_ _
4	100	_:_ _		**24**	600	_:_ _	**Pacientul a căzut în timpul testului? Dacă da, vă rog să furnizaţi detalii**	☐ Da	☐ Nu
5	125	_:_ _		**25**	625	_:_ _			
6	150	_:_ _		**26**	650	_:_ _			
7	175	_:_ _		**27**	675	_:_ _			

							în tabelul de mai sus.		
8	200	_:_ _		**28**	700	_:_ _	**NOTIŢE:**		
9	225	_:_ _		**29**	725	_:_ _			
10	250	_:_ _		**30**	750	_:_ _			
11	275	_:_ _		**31**	775	_:_ _			
12	300	_:_ _		**32**	800	_:_ _			
13	325	_:_ _		**33**	825	_:_ _			
14	350	_:_ _		**34**	850	_:_ _			
15	375	_:_ _		**35**	875	_:_ _			
16	400	_:_ _		**36**	900	_:_ _			
17	425	_:_ _		**FIN**	_ _ _	_:_ _			
18	450	_:_ _							
19	475	_:_ _							

MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU AMS (RULM)

Data evaluării: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| Z Z L L A A A A **Braţul preferat:** |_| Drept |_| Stâng |_| Ambidextru	**Ora începerii (HH:MM):** _____:_____ format 24 ore
Contractură cot drept: |_| Da |_| Nu **Contractură cot stâng:** |_| Da |_| Nu **Salbutamol:** |_| Da |_| Nu **Chirurgie spinală:** |_| Da |_| Nu **Partea testată:** |_| Dreapta |_| Stânga	**Numele pacientului:** _____ **Numele evaluatorului:** _____ **Semnătura evaluatorului:**
Comentarii: _____ _____	

EK 218/12/08

Scala clasificării Egen Versiunea a 2-a **Steffensen 2008**
Nume: **Data evaluării:** **Evaluator:** Notă: * Notaţi cele mai bune rezultate pe care le-aţi avut în ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variaţii între "zile bune" şi "zile rele". (vă rog să încercuiţi)

1	**Abilitatea de a utiliza scaunul cu rotile.** Cum vă deplasaţi în interior şi în exterior?	**N/A**
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m < minut	0
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m > minut	1
	Incapabil de a utiliza scaunul manual cu rotile, necesită scaun cu rotile electric	2
	Utilizează scaun cu rotile electric, dar ocazional are dificultăţi în menţinerea direcţiei	3

2	**Abilitatea de a se transfera din scaunul cu rotile.** Cum vă transferaţi din scaunul dvs cu rotile în pat?	**N/A**
	Capabil să se transfere din scaunul cu rotile fără ajutor	0
	Capabil să se transfere independent din scaunul cu rotile, necesitând ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)	1
	Necesită asistenţă pentru transfer cu sau fără ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)	2
	Necesită suportul capului atunci când este ridicat şi transferat din scaunul cu rotile	3

3	**Abilitatea de a sta în picioare.** Staţi uneori în picioare? Cum faceţi asta?	**N/A**
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca atunci când utilizează bretele	0
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor şi coapselor, ca atunci când utilizează ustensile ajutătoare	1
	Capabil să stea în picioare cu suport al întregului corp	2
	Incapabil să stea în picioare	3

4	**Abilitatea de a-şi menţine echilibrul în scaunul cu rotile.** Vă puteţi apleca în faţă şi în lateral şi să reveniţi în poziţia verticală?	**N/A**
	Capabil să se împingă în poziţia verticală din flexie anterioară completă prin împingerea în sus cu mâinile	0
	Capabil să mişte partea superioară a corpului ≥ 30º în toate direcţiile din poziţia verticală, dar nu se poate împinge vertical, ca în descrierea de mai sus	1
	Capabil să mişte partea superioară a corpului ≤ 30º dintr-o parte în cealaltă	2
	Incapabil de a schimba poziţia părţii superioare a corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului şi capului	3

5	**Abilitatea de a mişca braţele.** Puteţi mişca degetele, mâinile şi braţele împotriva gravitaţiei?	**N/A**
	Capabil să ridice braţele deasupra capului cu sau fără mişcări compensatorii	0
	Incapabil să ridice braţele deasupra capului, dar capabil să ridice antebraţele împotriva gravitaţiei, de ex. mâinile la gură cu/fără suport al coatelor	1
	Incapabil să ridice antebraţele împotriva gravitaţiei, dar capabil să îşi folosească mâinile împotriva gravitaţiei atunci când antebraţele sunt susţinute	2
	Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitaţiei dar capabil să îşi utilizeze degetele	3

6	**Abilitatea de a-şi mâinile şi braţele pentru a mânca.** Puteţi descrie cum mâncaţi?	**N/A**
	Capabil să bea şi să mănânce fără suport al coatelor	0
	Mănâncă şi bea cu suport al coatelor	1
	Mănâncă şi bea cu suport al coatelor, cu ajutor suplimentar al mâinilor opuse şi/sau al ustensilelor ajutătoare	2
	Trebuie hrănit	3

7	**Abilitatea de a se întoarce în pat.** Cum vă întoarceţi în pat în cursul nopţii?	**N/A**
	Capabil să se întoarcă în pat cu aşternuturi	0
	Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate întoarce în anumite direcţii	1

	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 - 3 ori pe parcursul nopţii	2
	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de ≥ 4 ori pe parcursul nopţii	3

8	**Abilitatea de a tuşi.** Cum tuşiţi atunci când trebuie să o faceţi?	**N/A**
	Poate tuşi efficient	0
	Are dificultăţi în a tuşi şi uneori necesită ajutor suplimentar manual. Capabil să îşi cureţe gâtul	1
	Necesită mereu ajutor când trebuie să tuşească. Este capabil să tuşească în anumite poziţii şi cu ajutor suplimentar manual, ustensile ajutătoare (air-stacking) etc.	2
	Incapabil să tuşească. Necesită aspiraţie şi/sau tehnici de hiperventilaţie sau respiraţie intermitentă cu presiune pozitivă (IPPB) pentru a putea menţine căile aeriene libere	3

9	**Abilitatea de a vorbi.** Puteţi vorbi în aşa fel încât ceea ce spuneţi să fie înţeles dacă staţi în punctul cel mai îndepărtat al unei camere mari?	**N/A**
	Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare	0
	Vorbeşte normal, dar nu poate ridica tonul	1
	Vorbeşte cu ton scăzut şi necesită o respiraţie după 3 - 5 cuvinte	2
	Vorbirea este greu de înţeles de către cei care nu fac parte dintre rudele apropiate	3

10	**Stare de bine fizică.** Aceasta se referă doar la insuficienţa respiratorie (vezi manualul). Utilizează categoriile ca întrebări	**N/A**
	Nu se plânge, se simte bine	0
	Obosește uşor. Are dificultăţi în a se odihni într-un scaun sau în pat	1
	A pierdut în greutate, şi-a pierdut pofta de mâncare, îi este frică să doarmă noaptea, doarme prost	2
	La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiţionale: schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, palpitaţii, transpiraţii	3

11	**Fatigabilitate pe parcursul zilei.** Trebuie să vă organizaţi ziua sau să vă odihniţi pentru a evita să deveniţi prea obosiţi?	**N/A**
	Nu devine obosit pe parcursul zilei	0
	Necesită limitarea activităţii pentru a evita să devină prea obosit	1
	Necesită limitarea activităţii şi o perioadă de pauză pentru a evita să devină prea obosit	2
	Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihnește şi îşi limitează activitatea	3

12	**Controlul capului.** De cât suport al capului aveţi nevoie în scaunul dvs. cu rotile?	**N/A**
	Nu necesită suport al capului	0
	Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o pantă (o rampă standard de 15º)	1
	Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu rotile	2
	Atunci când stă nemişcat într-un scaun cu rotile necesită suport al capului	3

13	**Abilitatea de a controla o manetă (joystick).** Ce tip de manetă folosiţi pentru a controla scaunul?	**N/A**
	Foloseşte o manetă clasică, fără adaptări speciale	0

	Foloseşte o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să poată folosi maneta	1
	Foloseşte alte metode pentru redirecţionarea scaunului decât maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea prin scanare	2
	Nu poate folosi scaunul cu rotile; are nevoie de altă persoană pentru manevrarea lui	3

14	**Consistenţa mâncării.** Este nevoie de modificarea mâncării în orice fel pentru a o putea consuma?	**N/A**
	Poate consuma mâncăruri cu orice consistenţă	0
	Mănâncă feliat sau bucăţele mici de mâncare sau evită mâncarea tare sau gumoasă	1
	Mănâncă doar mâncare făcută piure sau toccata	2
	Principala metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai	3

15	**Mâncatul (cu sau fără asistenţă).** Cât durează să mănânce o masă întreagă?	**N/A**
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalţi participanţi la masă	0
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalţi doar dacă este încurajat sau are nevoie de timp adiţional (aproximativ 10 minute)	1
	Poate mânca o masă întreagă dar necesită substanţial mai mult timp faţă de ceilalţi care consumă aceeaşi masă (15 min. sau mai mult)	2
	Nu poate mânca o masă întreagă nici dacă i se oferă timp adiţional sau asistenţă	3

16	**Înghiţire.** Aveţi vreodată probleme la înghiţit?	**N/A**
	Nu are niciodată probleme când înghite şi nu se îneacă niciodată cu mâncare sau cu apă	0
	Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme la înghiţirea anumitor alimente sau se îneacă ocazional	1
	Are regulat probleme la consulul mâncării sau al băuturii sau se îneacă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o dată pe lună)	2
	Are probleme la înghiţirea salivei sau a secreţiilor	3

17	**Folosirea mâinii.** Pe care dintre aceste activităţi le puteţi face?	**N/A**
	Poate desface capacul unei sticle de apă sau a unui suc, desfăcând sigiliul	0
	Poate scrie două rânduri sau să folosească tastatura calculatorului	1
	Se poate semna sau poate trimite un mesaj text sau poate folosi telecomanda	2
	Nu poate folosi mâinile	3

SCOR TOTAL/51	

Comentarii. Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut aplica. (N/A)
Intervenţie chirurgicală (rugăm menţionarea datei şi tipului operaţiei) **Data începerii folosirii ventilaţiei asistate şi tipul.** **Înălţime.** **Greutate.** **FVC (capacitatea vitală forţată)** **FVC%** **scorul Brooke**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 221, cod (N001F): DCI MEMANTINUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26;
- forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
- forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca şi în cazul bolii Alzheimer

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări:

• scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

• scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

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

Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acţiune, Memantinum se poate prescrie şi în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 222, cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM

I. Indicaţie şi definiţia afecţiunii

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenţi şi adulţi, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenţie şi/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

II. Stadializarea afecţiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie şi adolescenţă (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa simptomelor specifice până la vârsta adultă şi afectarea semnificativă a funcţionării globale în cel puţin două sfere ale vieţii. În absenţa sau insuficienţa informaţiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD şi iniţierea tratamentului nu se pot baza doar pe existenţa unuia sau mai multor simptome specifice. În această situaţie, precum şi în cazul reapariţiei simptomelor specifice după un timp de absenţă, se impune atenţie deosebită la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament şi emoţionale cu debut frecvent în copilărie şi adolescenţă, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase şi afective, tulburări organice, abuz de substanţe).

IV. Tratament

1. Dozare

b. La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:

- Doză de iniţiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile
- Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi
- Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

c. La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:

- Doză de iniţiere: 40 mg/zi timp de 7 zile
- Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi
- Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a. La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni

b. La adulţi: 6 - 12 luni

În unele situaţii, durata tratamentului poate creşte în funcţie de persistenţa simptomatologiei şi gradul de afectare a funcţionării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare iniţială

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a. La copii şi adolescenţi:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

b. La adulţi:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare, după caz.

Se vor evalua statusul cardiac, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 223, cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM

I. Definiţia afecţiunii

Tulburările hiperkinetice şi de deficit de atenţie sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

II. Stadializarea afecţiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi: persistenţa simptomatologiei din copilărie şi existenţa beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu methylfenidatum la adulţi sau vârstnici. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

1. Dozare

a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Iniţierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Iniţierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

2. Durată

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcţie de evoluţia simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcţie de evoluţia clinică.

V. Evaluare iniţială

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 224, cod (N0026G): DCI ROTIGOTINUM

I. Indicaţii

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor şi simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluţie şi în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant şi apar fluctuaţii ale efectului terapeutic (fluctuaţii apărute către sfârşitul intervalului dintre doze sau fluctuaţii de tip "on-off").

II. Doze şi mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore şi va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obişnuită sau dacă acesta se dezlipeşte, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu incipient:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 8 mg/24 ore.
- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament şi este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuaţii:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament şi este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulţi plasturi pentru obţinerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obţinută prin asocierea unui plasture de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

III. Prescriptori

Iniţierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 225, cod (N002F): DCI MILNACIPRANUM

Forme farmaceutice cu administrare orală

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Milnacipramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Milnacipramum, fie timostabilizator şi Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 226, cod (N003F): DCI OLANZAPINUM

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 - episodul maniacal şi episodul mixt (**319, 320**).
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** - Tulburare schizo-afectivă
• **320** - Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)
• **321** - Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
• **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
• **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
• **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)
• **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)
Formă 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**)
Formă parenterală cu eliberare prelungită
• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 20 mg/zi (forma orală), 300 - 600 mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalenţă recomandate.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară.
La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual; Profil lipidic: iniţiere, la 3 luni şi apoi anual.
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, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecţie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227, cod (N004F): DCI RISPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forme orale

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demenţa moderată până la severă (**368, 299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor şi alte tulburări de comportament şi emoţionale apărând, de obicei, în perioada copilăriei şi adolescenţei (**354**).

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** - Tulburare schizo-afectivă
• **318** - Alte tulburări psihotice neorganice
• **321** - Tulburare depresivă majoră (adjuvant)
• **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
• **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
• **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)
• **302** - Delirium (adjuvant, pe termen scurt)
• **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)
• **343, 344, 345, 346** - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivităţii persistente la copii peste 5 ani şi adolescenţi - maxim 6 săptămâni)
• **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 5 ani şi adolescenţi)

Forma parenterală cu eliberare prelungită

a. Principale

• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

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)

• Tratamentul de întreţinere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 4 - 8 mg/zi, maxim 16 mg/zi (forma orală); 25 - 37,5 mg/2 săptămâni, maxim 50 mg/2 săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).

- Copii şi adolescenţi cu greutatea < 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.

- Copii şi adolescenţi cu greutatea ≥ 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

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, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau 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.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 228, cod (N005F): DCI QUETIAPINUM</u>

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată şi prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma cu eliberare imediată

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**)

Forma cu eliberare prelungită

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**), tulburare depresivă majoră - adjuvant (**321**)

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)

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburare schizo-afectivă

• **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

• **325** - Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

• **338** - Tulburări de personalitate (adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 800 mg/zi.

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, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 229, cod (N006F): DCI AMISULPRIDUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi depresia cu simptome psihotice (**321**).

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** - Tulburări schizo-afective

IV. Tratament:

Dozare:

- Simptome pozitive: doza zilnică recomandată 400 - 800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.
- Simptome negative: doza zilnică recomandată 50 - 300 mg/zi, maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

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).

- 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, psihiatrie pediatrică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 231, cod (N008F): DCI CITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive SSRI
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi tulburarea de panică (**325**).
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)
- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă
- **325** - Tulburarea de anxietate socială
- **325** - Tulburarea de anxietate generalizată
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 20 - 40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 232, cod (N009F): DCI ESCITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive SSRI
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburări de panică (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea obsesiv-compulsivă (**326**).
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)
- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres

IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233, cod (N010F): DCI TRAZODONUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive
II. Forme farmaceutice:
Administrare orală cu eliberare prelungită
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitaţiei la vârstnici cu demenţă (**368, 299**) şi insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.
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)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 50 - 150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
Medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligaţia de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică şi terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 234, cod (N011F): DCI TIANEPTINUM

I. Clasa de medicamente:
Alte antidepresive
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**).
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)
- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres (linia a treia)
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 12,5 - 37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, ECG, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 235, cod (N012F): DCI LAMOTRIGINUM

I. Clasa de medicamente:
Antiepileptice/Timostabilizatoare
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii
Neurologice
a. Principale
- Epilepsia copilului, adultului
- Pacienţi peste 18 ani
- Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluţie bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât şi în epilepsia rezistentă la medicaţie în combinaţii terapeutice. De asemenea. poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinaţii terapeutice.
b. Secundare
- Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absenţe), unde este a treia alegere după etosuximid şi valproat.
- Se recomandă prudenţă în crizele mioclonice care pot fi agravate.
Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)
a. Principale

- Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).

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)

- **312** - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienţi)
- **320** - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie şi adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Pentru indicaţiile neurologice:

- Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecţionate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicaţie. 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 300 - 500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Pentru indicaţiile psihiatrice:

- Doza zilnică recomandată 100 - 200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 236, cod (N013F): DCI VENLAFAXINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare imediată şi prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**) şi tulburarea de panică (**325**).

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)

- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 75 - 225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 237, cod (N014F): DCI DULOXETINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

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)

- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **325** - Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres
- **329** - Tulburarea de somatizare

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 30 - 60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 238, cod (N015F): DCI FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale
I. Indicaţii:
Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani
II. Doze:
20 mg la 10 - 14 zile
III. Criterii de includere:
Diagnostic ICD 10
IV. Monitorizare:
Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
V. Evaluare:
1 - 2 luni
VI. Prescriptori:
Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 239, cod (N016F): DCI CLOZAPINUM

I. Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- **312** - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)
- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

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)
- **320** - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenţie)

IV. Tratament:
Dozare:
- Doza recomandată 200 - 450 mg/zi, maxim 900 mg/zi. Titrare treptată de la 12,5 - 25 mg/zi. Creşterea şi scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat şi cu prudenţă.

Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
- La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se iniţiază de preferinţă în spital.
- La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:
- Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual
- Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1 an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic
- Uree, electroliţi, transaminaze: iniţial şi anual.
- Glicemie: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni
- Profil lipidic: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi anual

- ECG: iniţial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitaţii) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 240, cod (N017F): DCI SERTINDOLUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicaţii:

Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

4 - 20 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, EKG, electroliţi, teste coagulare

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 241, cod (N018F): DCI ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale şi parenterale

I. Indicaţii:

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

40 - 160 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, EKG

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 242, cod (N019F): DCI ZUCLOPENTHIXOLUM

A. Forme farmaceutice: orale şi parenterale cu eliberare imediată

I. Indicaţii:

Schizofrenie, alte psihoze la pacienţii cu vârsta peste 18 ani

II. Doze:

- **Forme orale:** 20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)
- **Forme parenterale:** maximum 400 mg doză cumulate pe o lună de tratament iniţial al psihozelor acute.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicaţii:

Tratament de întreţinere la pacienţi adulţi cu schizofrenie şi alte psihoze

II. Doze:

200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menţinerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 243, cod (N020G): DCI DONEPEZILUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson

- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament: Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică, Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza iniţială	Doza ţintă
Donepezilum	2,5 - 5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doză unică)

Creşterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

- Toleranţa
- MMSE
- Simptomatologie noncognitivă
- Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 244, cod (N021G): DCI RIVASTIGMINUM</u>

I. Stadializarea afecţiunii Alzheimer:

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

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

- Pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiţii de scădere a dozelor)

a) forme farmaceutice cu administrare orală

- Doza iniţială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate creşte la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea, creşteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg şi apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranţă bună a dozei curente şi pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacţii adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacţiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.
- Doza de întreţinere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.

b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici

- Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puţin patru săptămâni se măreşte doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După şase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutăţeşte. Se poate trece şi de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.
- Terapia se continuă atâta timp cât există evidenţele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreţinere nu apar atenuări ale simptomelor de demenţă, tratamentul se va întrerupe.
- Pentru forma uşoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicaţia de primă alegere.
- Pentru forma moderat severă de demenţă în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranţă sau lipsă de răspuns la memantina.
- Pentru formele moderat severe de demenţă, terapia combinată cu memantina şi inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.
- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.
- În caz de apariţie a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeaşi clasă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul iniţierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

V. Criterii de excludere

- nonrespodenţă (Erată G&G: nonrespondenţă) la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 245, cod (N022G): DCI GALANTAMINUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC faţă de rivastigminum şi donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenţie.

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

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. **Tratament:** Medicaţie specifică substratului lezional (v. mai sus).

- Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
- Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi
- Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

IV. **Monitorizarea tratamentului** - Parametrii care se evaluează

- Starea clinică MMSE
- Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 246, cod (N024G): DCI RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat şi aprobat în tratamentul pacienţilor cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluţiei afecţiunii.

I. Indicaţii ale tratamentului:

- toţi pacienţii cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecţiuni de tip SLA-like

II. Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central şi neuron motor periferic în cel puţin 3 regiuni diferite
- Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susţin diagnosticul
- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutaţie genetică patogenică
- Semne de neuron motor şi neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

2. Forma clinică probabilă de SLA:

- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni şi semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puţin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune sau
- Semne de neuron motor central în cel puţin 2 regiuni sau
- Semne de neuron motor central şi periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

III. Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toţi pacienţii sub tratament trebuie monitorizaţi periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcţia hepatică, hemoleucograma şi evoluţia clinică a pacienţilor cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică şi testele biologice (hepatice şi hematologice) trebuie repetate trimestrial

IV. Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA şi iniţierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialişti/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidenţă se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripţia medicală lunară pentru pacientul respectiv şi va supraveghea evoluţia clinică a bolnavului, atât în ceea ce priveşte evoluţia bolii de bază cât şi eventuala apariţie a unor reacţii secundare la tratament, situaţie în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidenţa pacienţilor incluşi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut iniţierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidenţa acestor bolnavi) cât şi de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie şi supraveghează medical permanent pacienţii respectivi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 247, cod (N026F): DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Indicaţii

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

• **Faza de iniţiere:**

- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v în perfuzie

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

• **Faza de iniţiere:**

- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

- Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)

a. Tulburare neurocognitivă majoră

• **Iniţiere:**

- 10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Întreţinere:** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile

- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

b. Tulburare neurocognitivă minoră

- 10 ml/zi, i.m. sau i.v.

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie iniţiază tratamentul care poate fi continuat şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 248, cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni.

III. Indicaţii (**conform codurilor ICD-10**)

Forma orală

a. Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)

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)

- **319, 320** - Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună

- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulţi. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni

- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 6 - 9 mg/zi, maxim 12 mg/zi (forma orală); 25 - 75 mg/lună, maxim 150 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună); 175 - 350 mg/lună, maxim 525 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniţia după discontinuarea oricărui antipsihotic, iar cea cu administrare o dată la trei luni poate fi iniţiată doar pacienţilor la care s-a administrat minim 4 luni tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară.

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, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).

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 injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 249, cod (N032G): DCI PREGABALINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienţii cu infecţie HIV (determinată de HIV şi/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenţionări şi precauţii speciale

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

Clearance-ul creatininei (CL_{cr}) (ml/min)	**Doza totala de pregabalin*)**		**Regimul de dozare**
	Doza de iniţiere (mg/zi)	**Doza maximă (mg/zi)**	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID sau TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doză unică**)

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize.

*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză.

**) Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcţiei renale

IV. Reacţii adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date

limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 250, cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM

INDICAŢII: Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienţii cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:

• Pacienţii cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:

• Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienţi.

• Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante

• Insuficienţă hepatică şi/sau renală

3. Doze şi mod de administrare:

• Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

• Iniţierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puţin **3 săptămâni**, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Iniţierea se va face în spital, cel puţin atunci când se decide iniţierea la vârsta sub 3 ani. Se începe cu 20 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30 mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Următoarele creşteri de doză sunt dependente de vârstă:

- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;

- copiii cu vârsta 6 - 12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/zi în 4 săptămâni;

- copiii şi adolescenţii > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, iar doza optimă se atinge pe baza judecăţii clinice a medicului prescriptor.

• Studiile clinice nu furnizează date care să susţină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

• Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani şi peste, diagnosticaţi cu EMIS (Sindrom Dravet).

• Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale. La această grupă de pacienţi cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie iniţiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.

• Nu există suficiente date de eficacitate şi siguranţa privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La aceşti copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.

• Pacienţi cu vârsta >/= 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulţi pentru a confirma menţinerea efectului la această populaţie. Tratamentul trebuie continuat la adulţi pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

• Capsula trebuie înghiţită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

• Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).

• Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente şi băuturi care conţin cafeină sau teofilină.

4. Efectuarea investigaţiilor la pacienţii care primesc stiripentol

• **La iniţiere** se evaluează hemograma, funcţia hepatică şi renală (transaminaze, uree, creatinină). Dacă acestea sunt în limite normale se iniţiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreţinere, aceste investigaţii se efectuează **săptămânal**. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcţie de reacţia clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente.

• **Evaluări în dinamică** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma şi testarea funcţiei hepatice.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea se va face în prima lună - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi odată la 3 - 6 luni de către medicul curant al pacientului.

• Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potenţialele interacţiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor şi schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienţei clinice.

- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a iniţiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg pe zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creşteri ale valorilor concentraţiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam şi, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariţiei semnelor clinice de reacţii adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolenţă, hipotonie şi iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.

- **Valproat.** Posibilitatea interacţiunii metabolice dintre stiripentol şi valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând raţiunile de siguranţă clinică. În studiile pivot, în cazul apariţiei de reacţii adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

• Se recomandă precauţie când se combină stiripentolul cu alte substanţe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 şi CYP3A4.

• La concentraţii terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4): se pot anticipa interacţiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice şi la amplificarea reacţiilor adverse.

• Se va acţiona cu precauţie atunci când circumstanţele clinice impun asocierea cu substanţe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariţie al reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice sau a reacţiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

• Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe.

• Datele despre potenţialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment şi pentru alimente şi produse nutritive cu conţinut semnificativ de cafeină şi teofilină).

• Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentraţiile plasmatice care se obţin clinic, în cazul substanţelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

• Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):

- Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităţilor (inhibiţia eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentraţii sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacţii adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

• Asocieri care impun prudenţă:

- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentraţii plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat şi a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

- Levetiracetam: nu se anticipează interacţiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol şi levetiracetam.

• forma pulbere pentru suspensie orală are o concentraţie Cmax uşor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

• Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenţei convulsiilor clonice (sau tonicoclonice), comparativ cu perioada de referinţă.

• Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, aflaţi în tratament cu stiripentol

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Lipsa eficacităţii clinice

• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii

• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare

• În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcţionale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam şi valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale.

8. Reluare tratament (condiţii): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescriptori:

STIRIPENTOL poate fi **iniţiat** numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la sugari şi copii, respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la adulţi. Prescrierea poate fi continuată şi de medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a iniţiat tratamentul.

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 ~~adolescenţi~~, 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

2. **Condiţionare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg

3. 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 Administrat în două doze împărţite în mod egal	Copii (≥ 4 ani şi adolescenţi < 50 kg 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.

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%): amețeală, ~~vertij~~, 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:

1. Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze

2. Insuficienţă renală: nu sunt necesare ajustări de doză

3. Insuficienţă hepatică: Pentru toate stadiile de insuficienţă hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate

4. 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.

5. 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 neuropediatri şi poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienţii vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulţi sau neuropediatri la fiecare 6 luni.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM

I. INDICAŢII

Neuropatia Optică Ereditară Leber - pentru pacienţii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezintă semne şi simptome de boala Leber.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Idebenonum este indicat atunci când pacientul, la testarea genetică, prezintă o mutaţie punctuală la nivelul ADN-ului mitocondrial. În 90% din cazuri sunt incriminate cel puţin una dintre cele trei mutaţii majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina apariţia semnelor clinice de boală, iar în 10% din cazuri pot apărea alte mutaţii minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe lângă faptul că testul genetic trebuie să fie pozitiv, pacientul trebuie să prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu condiţia ca debutul simptomatologiei să fie sub 60 luni la momentul iniţierii terapiei):

a. Apariţia nedureroasă, în general subacută/acută a scăderii acuităţii vizuale la nivel central/centrocaecal;

b. Prezenţa unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienţi), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8 - 12 săptămâni de la afectarea primului ochi:

c. Scăderea acuităţii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienţi);

d. Alterarea percepţiei culorilor (discromatopsie), în special pe axa roşu-verde;

e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15 - 30 zile de tratament;

f. Apariţia unui pseudoedem la nivelul discului optic şi fragiliziarea (Erată G&G: fragilizarea) celulelor ganglionare retiniene (RCG) şi axonilor lor.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

a. Pacienţii la care debutul simptomatologiei a avut loc în urma cu mai mult de 60 luni.

b. Pacienţii care suferă de alte neuropatii sau afecţiuni oculare degenerative care determină scăderea severă a acuităţii vizuale: nevrita optică, atrofia optică dominantă, neuropatie toxică sau nutriţională, glaucom.

IV. METODE DE DIAGNOSTIC

a. Anamneza amănunţită (mutaţiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie maternă, fără contribuţie paternă; femeile au o şansă semnificativ mai mică de a dezvolta forma clinică a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtătoarele uneia dintre mutaţiile genetice antemenţionate, în timp ce bărbaţii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o formă clinică a bolii, în special în intervalul de vârstă 15 - 35 ani; manifestările clinice ale bolii Leber pot fi declanşate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stress fizic şi emoţional)

b. Testarea acuităţii vizuale - scăderea acuităţii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienţi).

c. Câmpul vizual - scotom central sau centrocecal;

d. Examenul fundului de ochi - în faza acută pot apărea tortuozităţi vasculare şi inflamaţia (fără extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamaţia, urmată de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evoluţie caracteristică inferior-temporală spre inferior-nazală;

e. **Testul genetic (standardul de aur în diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetică pozitivă prin apariţia unei mutaţii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (în 90% din cazuri

sunt prezente mutaţiile majore, 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar în 10% din cazuri alte mutaţii minore).

V. TRATAMENT

a. Doze: Idebenona se administrează oral, doza zilnică recomandată fiind de 900 mg idebenonum pe zi - 300 mg X 3/zi.

b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni în primele 6 luni de tratament,

Monitorizarea constă în examinarea acuităţii vizuale, a câmpului vizual şi a percepţiei culorilor.

Monitorizarea tratamentului este necesară pentru:

- determinarea răspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorării acuităţii vizuale;
- evaluarea continuării ameliorării acuităţii vizuale (creşterea numărului de rânduri pe care pacientul e capabil să le citească între două evaluări succesive),
- confirmarea stabilizării bolii prin obţinerea aceloraşi rezultate între două evaluări succesive.

În situaţia în care, după primele şase luni de tratament, se confirmă răspunsul terapeutic, monitorizarea se continuă o dată la 6 luni.

c. Contraindicaţii: hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii săi.

d. Reacţii adverse: Idebenona are o bună tolebilitate (Erată G&G: tolerabilitate), majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind uşoare sau moderate ca intensitate (care nu necesită, în general, întreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoză.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE.

În vederea evaluării răspunsului la tratament se utilizează următoarele criterii:

- **recuperarea clinică relevantă (RCR)** care presupune îmbunătăţirea acuităţii vizuale cu cel puţin 10 litere (2 rânduri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienţii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar încă pot distinge ultimul rând de caractere, sau 5 litere (primul rând pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienţii care se aflau în imposibilitatea de a distinge cel mai mare rând de caractere;
- **stabilizare clinică relevantă (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticaţi precoce şi care au încă o vedere reziduală bună (în momentul iniţierii tratamentulu (Erată G&G: tratamentului)) şi constă în menţinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuală sub logMAR 1.0).

VII. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI.

Se administrează Idebenona în doză zilnică de 900 mg/zi până când se observă un răspuns terapeutic, pentru o perioadă de maxim 24 de luni. Se fac evaluări la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul apariţiei răspunsului CRR (recuperare clinică relevantă).

a. Dacă răspunsul nu apare la primele evaluări, se poate continua tratamentul până la maxim 24 luni când medicul de specialitate oftalmolog va face o nouă evaluare clinică. Dacă la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observă nici un răspuns (în termeni de recuperare acuitate vizuală), terapia se opreşte, pentru că este foarte puţin probabil ca pacientul să mai răspundă.

b. Dacă pacientul răspunde (apare răspuns favorabil în termeni de recuperare acuitate vizuală) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continua tratamentul până la faza de platou (aceleaşi valori între două evaluări succesive). Pacientul trebuie să continue tratamentul încă 1 an după faza de platou, pentru stabilizare, fără a depăşi însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

a. Absenţa răspunsului clinic - dacă nu există nici un răspuns în termeni de recuperare a acuităţii vizuale la primele evaluări sau până la maxim 24 luni de la iniţierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie întrerupt.

b. Dacă între două evaluări succesive nu se mai observă nici un beneficiu în termeni de recuperare a acuităţii vizuale (pacientul intră într-o fază de platou a recuperării acuităţii vizuale), tratamentul trebuie continuat încă 1 an şi apoi oprit, dar fără a depăşi însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

c. Manifestarea unei hipersensibilităţi la idebenonă sau la oricare dintre excipienţi.

IX. PRESCRIPTORI.
Medici din specialitatea de oftalmologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

• Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulţi, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viaţa în pericol, cauzată de mutaţii ale codificării genei transtiretina.

• Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutaţii autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracţie minimă produsă de plexul coroid şi retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină şi vitamina A.

• Amiloidoza hATTR este o boală progresivă şi cu evoluţie fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială şi motorie), neuropatie autonomă şi/sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua şi a noua decadă a vieţii.

• Speranţa de viaţă este de obicei între 3 şi 15 ani de la debutul simptomelor, în funcţie de mutaţia TTR şi tabloul clinic. Pacienţii cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranţă de viaţă mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienţiilor (Erată G&G: pacienţilor) cu polineuropatie.

I. Indicaţia:

• PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.**

• PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care ţinteşte în mod specific o secvenţă conservată genetic din regiunea 3' fără translaţii a tuturor ARNm ai TTR cu mutaţii şi de tip sălbatic.

• PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulaţie.

• Printr-un proces natural, numit **interferenţa ARN** (ARNi), PATISIRANUM provoacă **degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.**

II. Criterii de includere pentru indicaţie

• **Iniţierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/şi hematologie), 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)**

• Reducând concentraţiile serice de proteină TTR, tratamentul cu PATISIRANUM determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate şi **orice semne sau simptome oculare datorate deficienţei de vitamina A trebuie evaluate înainte de iniţierea tratamentului cu PATISIRANUM.**

• În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformaţii fetale. Prin urmare, **trebuie exclusă sarcina înainte de a iniţia PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace.**

III. Tratament - Doze, condiţiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de PATISIRANUM este de **300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni**.

Doza se calculează în funcţie de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienţii cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi la pacienţii trataţi cu PATISIRANUM.

Premedicaţie necesară:

Tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacţii asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puţin 60 minute înainte de iniţierea perfuziei:

- Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Blocant intravenos al H1 (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
- Blocant intravenos al H2 (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicaţiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicaţie cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puţin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM şi să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicaţii pentru a reduce riscul de RAP

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, PATISIRANUM trebuie administrat imediat ce este posibil. Dacă PATISIRANUM este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată conform schemei iniţiale de tratament a pacientului. Dacă PATISIRANUM este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior

Mod de administrare

PATISIRANUM este destinat administrării intravenoase. PATISIRANUM trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase

Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un **set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni.**

Seturile şi liniile de perfuzie trebuie **să nu conţină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).**

Soluţia diluată de **PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză iniţială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creştere la aproximativ 3 ml/min pentru partea rămasă din perfuzie**. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.

PATISIRANUM trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucţionat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariţiei posibile a infiltraţiei în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanţe nevezicante.

Pacientul trebuie ţinut sub observaţie în timpul perfuziei şi, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ţinut sub observaţie şi ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de PATISIRANUM pentru pacienţii care au tolerat bine cel puţin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării şi recomandării de

către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătăţii.

Durata tratamentului:

• Tratamentul continuă la pacienţii cu indicaţia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului. În studiile clinice care au dus la înregistrarea produsului s-a observat după 9 luni de tratament cu PATISIRANUM oprirea sau inversarea progresiei bolii, semnificative statistic. Aceste rezultate au fost confirmate şi după 18 luni de tratament.

• Concentraţia serică media a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de PATISIRANUM 300 micrograme/kg.; după doze repetate administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentraţiilor serice de TTR după 9 şi 18 luni de tratament au fost de 83% şi respectiv 84%.

• Reducerea concentraţiilor serice de TTR s-a menţinut în cazul administrării continue.

IV. Criterii de excludere din tratament:

• Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii

• Siguranţa şi eficacitatea PATISIRANUM la copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

• Dacă o femeie are intenţia de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM şi suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate şi să fi revenit la normal înainte să se încerce concepţia.

• În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepţia situaţiei în care femeia gravidă prezintă semne de deficienţă de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depăşească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea şi al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficienţă de vitamina A în trimestrul al treilea.

• La pacienţii trataţi cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienţii care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la ≥ 2% dintre pacienţi) ale RAP au fost înroşirea tegumentelor, dorsalgia, greaţa, durerea abdominală, dispneea şi cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţia în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puţin 60 minute înainte de iniţierea perfuziei.

• **În cazul apariţiei unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei şi instituirea tratamentului medical** (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor.

• Administrarea perfuziei de PATISIRANUM **trebuie oprită în cazul unei RAP grave sau cu risc letal.**

• **Unii pacienţi care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicaţii, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**

• Reacţiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienţii trataţi cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) şi reacţiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacţie adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacţie asociată perfuziei (0,7%).

Aparate, sisteme şi organe	Reacţie adversă	Frecvenţa
Infecţii şi infestări	Bronşită	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Rinită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacţie asociată perfuziei	Foarte frecvente
Tulburări acustice şi vestibulare	Vertij	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Dispnee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie	Frecvente
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Eritem	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte frecvente
	Extravazare	Mai puţin frecvent

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

• Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de de laborator), în clinică universitară unde s-a iniţiat acest tip de tratament.

• În funcţie de rezultatele la controlul periodic, după cel puţin 6 luni de tratament, în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 1, un pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum şi viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 2.

VII Prescriptori

• Tratamentul trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a amiloidozei, într-o clinică universitară de Neurologie şi/sau Hematologie, de către un medic neurolog sau hematolog.

• Tratamentul poate fi continuat şi de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitară prin care se derulează programul, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 254, cod (R001E): DCI ERDOSTEINUM</u>

A. ADULŢI > 40 ANI

I. Definiţia afecţiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene şi parenhimului pulmonar ce determină obstrucţie difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările şi bolile cronice concomitente pot contribuie la severitatea bolii la anumiţi pacienţi. Diagnosticul de BPOC necesită prezenţa obstrucţiei difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferenţa dintre cele mai mari două valori ale VEMS şi CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

II. Stadializarea afecţiunii

Stadializarea afecţiunii se face în principal în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	> 80%
GOLD 2	50 - 79%
GOLD 3	30 - 49%
GOLD 4	< 30%

Alte elemente ce influenţează deciziile terapeutice sunt:

- prezenţa bronşitei cronice definită prin prezenţa tusei şi expectoraţiei în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectoraţie) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezenţa bolilor cronice concomitente.

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

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienţii:

- cu vârsta > 40 de ani (rezultă din definiţia BPOC);
- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiţiei de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;
- cu simptome de bronşită cronică (conform definiţiei de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiţiei de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puţin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acţiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acţiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistenţa criteriului anterior.

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

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

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

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obişnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni şi maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienţii cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluţie şi în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienţii care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absenţa efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei şi expectoraţiei cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: Medici specialişti pneumologie şi medicină internă iniţiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

B. COPII ŞI ADOLESCENŢI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicaţii terapeutice:

Tratament secretolitic în afecţiunile acute şi cronice bronhopulmonare care sunt însoţite de o tulburare a producţiei şi transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecţiunile acute şi cornice ale căilor respiratorii.

II. Doze şi mod de administrare:

- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg şi adolescenţi: 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori: Medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie medicină internă şi medicină de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 255, cod (R03AC13): DCI FORMOTEROLUM

I. Indicaţie terapeutică:

Astmul Bronşic persistent, forme moderate şi severe, la pacienţi care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronşic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp şi variază în intensitate):
• wheezing (respiraţie şuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
• dificultăţi de respiraţie
• constricţie toracică
• tuse
- şi minim unul dintre:
• spirometrie cu creşterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% şi > 200 mL (ideal 400 mL);
• variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
• hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC 20 < 8 mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT)
• dispnee
• şi/sau tuse cronică
• şi/sau producţie de spută
• constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronşic) şi peste 18 ani (BPOC)
2. Diagnostic de astm bronşic persistent, forme moderate şi severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronşic
- Exacerbări severe de astm bronşic
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Vârstă sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

V. Tratament:

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluţie de inhalat presurizată, se stabilesc în funcţie de tipul bolii şi gradul de severitate a bolii:

• Astm Bronşic.

Adulţi şi adolescenţi peste 12 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineaţa şi două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).

• Bronhopneumopatie cronică obstructivă

Adulţi peste 18 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).

Pacienţii nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienţi
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie
- Tratament cu IMAO, antidepresive triciclice sau blocanţii beta-adrenergici
- În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:

a. Pentru astmul bronşic: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală,

b. Pentru BPOC: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 256, cod (R03AC18): DCI INDACATEROLUM

Definiţie

Bronopneumonia (Erată G&G: Bronhopneumonia) obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

1. Indicaţii:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienţilor

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,

• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă

• predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee

• simptomul central în BPOC

• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;

• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic

• obezitate sau hipoponderalitate

• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate

• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),

• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),

• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

2. Spirometric

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

3. Iniţierea tratamentului şi doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu beta2 adrenergice şi antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conţinutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienţii cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

5. Întreruperea tratamentului

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariţia efector sistemice.
- Apariţia efector cardiovasculare: creşterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT
- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat.

6. Prescriptori

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 257, cod (R03AL04): DCI COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

I. Indicaţie terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreţinere pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

• spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

• istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

• adult

• simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):

- dispnee
- şi/sau tuse cronică
- şi/sau producţie de spută
- senzaţie de constricţie toracică

• absenţa criteriilor de astm.

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (Tabel 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţie cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariţia efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariţia efectelor cardiovasculare: creşterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 μg şi glicopironiu 43 μg/capsulă, constând în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeaşi oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la substanţele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienţi (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel Nr. 1

A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune

- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
		Scorul Total	

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 258, cod (R03AL05): DCI COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)</u>

I. Indicaţie terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult

- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
• dispnee
• şi/sau tuse cronică
• şi/sau producţie de spută
• constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (anexa 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranţă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12 mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanţe active

IX. Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Anexa Nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Anexa Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		**Mă simt foarte rău**	**SCOR**
Nu tuşesc niciodată		Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus		Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc		Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările		Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice		Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în		Nu pot dormi din cauza condiţiei	

ciuda condiţiei mele pulmonare		mele pulmonare	
Am multă energie		Nu am energie deloc	
		Scorul Total	

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 259, cod (R03AL06): DCI COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

I. Indicaţie terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):
• dispnee
• şi/sau tuse cronică
• şi/sau producţie de spută
• constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (Tabel nr. 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranţă la Clorura de benzalconiu, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de 5 mcg tiotropiu şi 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeaşi oră.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienţi

IX. Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30

minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tuşesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
		Scorul Total	

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 260, cod (R03BB06): DCI GLICOPIRONIUM

I. Definiţie

Bronopneumonia (Erată G&G: Bronhopneumonia) obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

II. Indicaţii:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

III. Criterii de includere a pacienţilor

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,

• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă

• predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee

• simptomul central în BPOC

• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;

• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic

• obezitate sau hipoponderalitate

• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate

• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),

• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),

• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

2. Spirometric.

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

IV. Iniţierea tratamentului şi doze

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

VI. Întreruperea tratamentului

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 261, cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM

Indicaţii terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.

Diagnostic:

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice şi minim unul dintre:

1. creşterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% şi minimum 200 mL;
2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
3. hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL).

Criterii de includere:

1. vârsta peste 12 ani (adulţi şi adolescenţi); pentru 6 - 11 ani - conform RCP; nu este indicat sub 6 ani;
2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;
3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):

a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;

b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);

4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);

b) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangeită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);

c) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);

5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:

a) lipsa de control al simptomelor (scor simptomatic ACT < 20 sau scor simptomatic ACQ > 15)

sau

b) tratament cronic (minimum 3 luni) cu corticosteroid oral (echivalent prednison 7,5 - 10 mg/zi);

sau

c) minimum 2 exacerbări severe în ultimul an, care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate medical (scrisoare medicală, bilet de externare etc.)

Criterii de excludere:

1. intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi;
2. fumător activ sau ex-fumător de mai puţin de 3 luni;

3. boală alternativă (vezi 4.b.);
4. infecţie respiratorie recentă (< 1 lună);
5. sarcină sau alăptare;
6. necomplianţă.

Tratament:

1. Doze: Omalizumab se administrează prin injecţie subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcţie de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750 - 1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375 - 600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată şi intervalul în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa 2).

2. Durata: Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 şi 4);
- frecvenţa exacerbărilor severe;
- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicaţiei, inclusiv omalizumab);

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parţial favorabil (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns favorabil (complet sau parţial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent.

Contraindicaţii

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi;
- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;
- alăptare.

Prescriptori Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală

Anexa Nr. 1

Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori

Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)			
Medicament	**Doza zilnică (mcg)**		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetonid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

Anexa Nr. 2

Tabel. Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

Concentraţie iniţială IgE (UI/ml)	**Greutate corporală (kg)**									
	> 20 - 25	> 25 - 30	> 30 - 40	> 40 - 50	> 50 - 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 125 >	125 - 150
> 30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200 - 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	**375**
> 300 - 400	225	225	300	450	450	450	600	600	**450**	**525**
> 400 - 500	225	300	450	450	600	600	**375**	**375**	**525**	**600**
> 500 - 600	300	300	450	600	600	**375**	**450**	**450**	**600**	
> 600 - 700	300	**225**	450	600	**375**	**450**	**450**	**525**		
> 700 - 800	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**450**	**525**	**600**		
> 800 - 900	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**			
> 900 - 1000	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**				
> 1000 - 1100	**225**	**300**	**375**	**450**	**600**					
> 1100 - 1200	**300**	**300**	**450**	**525**	**600**					
> 1200 - 1300	**300**	**375**	**450**	**525**						
> 1300 - 1500	**300**	**375**	**525**	**600**						

Anexa Nr. 3

Testul de control al astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2 - 3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Anexa Nr. 4

Chestionarul de control al astmului (ACQ®)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-aţi trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului**?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puţine ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-aţi trezit** dimineaţa?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă aţi fost, în	0 Deloc limitat/ă

general, în **activităţile dvs.** din cauza astmului?	1 Foarte puţin limitat/ă
	2 Puţin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** aţi simţit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puţină 2 Puţină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi avut, în general, **un hârâit în piept**?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puţin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalaţii** cu bronhodilatator **cu acţiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în medie, în fiecare zi? **(Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să răspundeţi la această întrebare, vă rugăm să cereţi ajutor)**	0 Deloc 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 262, cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM

1. Indicaţii terapeutice

Benralizumab este indicat ca tratament de întreţinere add-on la pacienţii adulţi cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus β-agonişti cu durată lungă de acţiune.

a) Criterii de includere a în tratamentului cu benralizumab

1) Vârsta peste 18 ani (adulţi)

2) Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA).

3) Eozinofile în sângele periferic: ≥ 300 celule/µl la iniţierea tratamentului sau ≥ 150 celule/µl la cei trataţi intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral) ≥ 8 mg/zi (8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);

Vechimea analizelor să nu depăşească 12 luni.

4) Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);

b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete);

5) Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una dintre:

a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

b. exacerbări frecvente (≥ 2/an) care necesită corticoseroizi (Erată G&G: corticosteroizi) oral şi/sau injectabil de scurtă durată, sau ≥ 1 exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

b) Criterii de excludere a tratamentului cu benralizumab

1) Hipesensibilitate (Erată G&G: Hipersensibilitate)/intoleranţă la benzalizumab sau la unul din excipienţi

2) Necomplianţă, în opinia medicului curant

3) Sarcină

Este de preferat să fie evitată utilizarea benralizumab în timpul sarcinii. Administrarea sa la femei însărcinate trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

4) Alăptare

Trebuie luată decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/oprire a utilizării benralizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

c) Precauţii

Pacienţii cu infecţii helmintice preexistente cunoscute: trebuie trataţi înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecţie helmintică ce nu răspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecţiei helmintice.

2. Posologie şi mod de administrare

2.1. Posologie

Doza recomandată este de 30 mg, administrată prin injecţie subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Dacă la data planificată este omisă o injecţie, schema terapeutică trebuie reluată cât mai curând posibil, conform shemei (Erată G&G: schemei) de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.

Durata terapiei: benralizumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puţin anual, în funcţie de severitatea afecţiunii şi controlul exacerbărilor.

2.2. Mod de administrare

Benralizumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul braţului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu induraţii.

Administrarea bernalizumab (Erată G&G: benralizumab) se poate face de către un profesionist în domeniul sănătăţii sau de o persoană care are în grijă pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul părţii superioare a braţului, a coapsei sau a abdomenului.

Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienţii care au deja experienţă cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucţiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată şi a informaţiilor despre semnele şi simptomele reacţiilor de hipersensibilitate, şi dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.

Pacienţii cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizaţi o perioadă de timp adecvată după administrarea tratamentului. La primele administrări, pacientul va fi supravegheat pentru o perioadă de 2 ore.

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei orale după iniţierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat şi sub supravegherea unui medic.

Pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după iniţierea tratamentului.

Exacerbările acute ale astmului apărute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, şi trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbărilor.

Nu este recomandată administrarea benralizumab concomitent cu altă terapie biologică pentru astm (nu există argumente în studii clinice).

2. 3 Reacţii adverse posibile

Reacţii de hipersensibilitate: Reacţii acute sistemice incluzând reacţii anafilactice şi reacţii de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupţie cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar şi cu debut întârziat (câteva zile).

În cazul unei reacţii de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

Alte reacţii adverse frecvente pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare

Raportarea reacţiilor adverse. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adverse suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).

2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab

Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puţin o dată pe an privind severitatea bolii şi gradului de control al exacerbărilor prin următorii parametri cu valorile preexistente tratamentului cu benzalizumab (Erată G&G: benralizumab):

1. controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 şi 3);
2. frecvenţa exacerbărilor severe;
3. spirometrii seriate minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
2. **răspuns parţial favorabil** (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. **răspuns nefavorabil** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine efectul favorabil (complet sau parţial).

2. 5 Oprirea tratamentului cu benralizumab

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicaţiei medicale;
2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

2.6 Prescriptori

Medicii din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică.

Anexa Nr. 1

Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019

Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza măsurată)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥ 200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetonid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

Anexa Nr. 2

Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2 - 3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Anexa Nr. 3

Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-aţi trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puţine ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-aţi trezit** dimineaţa?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă aţi fost, în general, în **activităţile dvs**. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puţin limitat/ă 2 Puţin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** aţi simţit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puţină 2 Puţină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi avut, în general, **un hârâit în piept?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puţin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalaţii** cu bronhodilatator **cu acţiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în medie, în fiecare zi? *(Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să răspundeţi la această întrebare, vă rugăm să cereţi ajutor)*	0 Deloc 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

1. INDICAŢII TERAPEUTICE

Ivacaftor este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni şi având greutate mai mare de 7 kg cât şi adolescenţilor şi adulţilor cu fibroză chistică (FC)/mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutaţii de sincronizare (mutaţii de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: ***G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* sau *S549R* .**

Ivacaftor comprimate este de asemenea indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutaţie ***R117H*** a genei *CFTR (vezi specificaţii în tabel 1).*

2. CRITERII DE INCLUDERE

• Pacienţii diagnosticaţi cu fibroză chistică având una din mutaţiile mai sus menţionate

• Vârsta peste 12 luni şi 7 kg pentru preparatul sub formă de granule

• Vârsta peste 6 ani şi greutate de cel puţin 25 kg, adolescenţi şi adulţi, pentru preparatul sub formă de tablete

• Toţi pacienţii trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului

• Test genetic care să confirme prezenţa uneia din mutaţiile menţionate anterior

• Consimţământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii sau părinţii respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere şi de oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

• Vârsta sub 12 luni şi greutatea sub 7 kg pentru preparatul granule

• Vârsta sub 6 ani şi greutatea sub 25 kg pentru preparatul sub formă de tablete

• Pacienţii cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutaţiile menţionate anterior

• Refuzul semnării consimţământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

• Pacienţii cu intoleranţă la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6 - 8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficienţă şi pentru verificarea complianţei la tratament.

Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului şi ulterior anual la acei pacienţi ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceloraşi cerinţe de eficienţă şi complianţă.

a) Absenţa eficienţei tratamentului

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă:

- Valoarea obţinută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obţinută la Testul sudorii scade cu cel puţin 30% din valoarea iniţială

Notă: în cazul în care testul sudorii iniţial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficienţa va fi demonstrată prin creşterea FEV1 cu cel puţin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior iniţierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidenţiază, se vor verifica iniţial complianţa la tratament şi corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicaţie concomitentă) şi apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, în vederea aprecierii eficientei.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice
c) Renunţarea la tratament din partea pacientului
d) Întreruperea din cauza reacţiilor adverse
e) Creşteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului şi se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniţia doar de către medicii care îşi desfăşoară activitatea în centre destinate evaluării şi tratamentului fibrozei chistice şi doar la pacienţii cu mutaţiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa uneia din mutaţiile indicate în criteriile de includere.

• Pentru cazurile ce prezintă varianta poli-T (5T sau 7T dar şi nu 9T) identificate în asociere cu mutaţia ***R117H*** la adolescenţii aflaţi la vârstă postpubertală va fi iniţiată terapia doar dacă aceştia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau dacă este evidenţiată anomalia de funcţie a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienţii cu vârsta de cel puţin 6 luni - forma granule

Greutate	*Doză*	*Doza zilnică totală*
≥ 5 kg şi < 7 kg 25	mg pe cale orală o dată la 12 ore	50 mg
≥ 7 kg şi < 14 kg 50	mg pe cale orală o dată la 12 ore	100 mg
≥ 14 kg şi < 25 kg 75	mg pe cale orală o dată la 12 ore	150 mg

Pacienţii cu vârsta de >6 ani şi cu greutate >25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Administrare:

Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .

Comprimate: Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Granule în plic: Fiecare plic este numai pentru folosinţă unică şi trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicaţie. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatura având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisa amestecarea cu lichide foarte fierbinţi.

Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii.

Contraindicaţii: Ivacaftor nu se administrează la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, la pacienţi cu unele afecţiuni ereditare rare (de tipul intoleranţei la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbţie de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor - tabel 1

• Ivacaftor	• Oral	**• ≥ 12 luni** **• Greutate ≥7 kg şi < 14 kg: 50 mg granule x 2/zi** **• Greutate ≥14 kg şi < 25 kg: 75 mg granule x 2/zi** **• Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (sub formă de tablete) x 2/zi**	• Copiii având minim 12 luni şi minim 7 kg care prezintă una din următoarele mutaţii (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu şi cei cu 9T) - la acei adolescenţi cu vârstă postpubertală dacă: • Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau evidenţa anomaliei de funcţie a CFTR • Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică • **Monitorizare** • Funcţia hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului şi ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului şi la 6 - 8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului şi ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 şi 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conţine grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriţă (5 ml) de alimente - piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra în maximum 1 oră. • Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă, nu se pisează. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacţiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacţiuni).

Atenţionări şi precauţii speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză şi ar putea sa primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A şi la pacienţii cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creşteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă şi trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creşterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Afectare hepatică	Doză
Uşoară (Child-Pugh Class A)	**Nu necesită ajustarea dozei!**
Moderată (Child-Pugh Class B)	• Greutate ≥ 7 kg şi < 14 kg: 50 mg (granule) x 1/zi
	• Greutate ≥ 14 kg şi < 25 kg: 75 mg (granule) x 1/zi
	• Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (tablete) x 1/zi

Administrarea nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăşi riscurile.

Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacţiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea *(Hypericum perforatum)*	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg până la < 14 kg = 50 mg 14 kg până la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg
Fluconazol	Creşte nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 1 tb pe zi
Claritromicină	Creşte nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Ivacaftor creşte nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudenţă, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Corticoizi doze mari	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	
Warfarină şi derivaţi	Ivacaftor creşte nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului şi urmărirea reacţiilor adverse ale warfarinei
Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam	Fără efect	fără modificarea dozelor
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.

Cât privesc sarcina şi alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce ameţeală, deci este necesara prudenţa în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR

La **includerea în Programul de tratament** cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

• Rezultatul analizei genetice care confirmă prezenţa a cel puţin una din mutaţiile pentru care este indicat medicamentul

• Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială **(anexa 1)**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

• **Evaluarea eficienţei tratamentului:**

1. Efectuarea testului sudorii la 6 - 8 săptămâni de tratament sau

2. Efectuarea probelor funcţionale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l

• **Luna a 3-a de la iniţierea tratamentului (anexa 2)** plus:

1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l

2. Evaluarea complianţei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului şi al medicaţiei concomitente ce poate interfera cu acţiunea Ivacaftor.

• **Luna a 6-a şi a 12-a din primul an** de la iniţierea tratamentului - reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză **- anexa 2.**

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la iniţierea acestuia se va face anual conform fişei de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală şi de complicaţiile bolii de fond.

Anexa 1 şi anexa 2 vor fi transmise de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în vederea luării în evidenţă a pacienţilor sau excluderii acestora din evidenţă, după caz.

VII. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului şi vor emite prima prescripţie medicală pentru o perioadă de maxim 30/31 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condiţiile necesare monitorizării adecvate pentru aceşti pacienţi. După iniţierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieşire de la medicul coordonator. Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament şi 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIŢIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare (copii după certificat de naştere, carte de identitate);

2. Referat de justificare, parafat şi semnat de medicul specialist/primar pediatru/pneumolog/pneumolog pediatru.

3. Consimţământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimţământul** de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea:

|_| DA |_| NU

4. Bilet de externare sau scrisoare medicală dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză.

5. Buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutaţie specificată în indicaţiile terapeutice ale preparatului, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;

6. Evaluarea iniţială - clinică şi paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

7. Tratament concomitent (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa Nr. 1

Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză

.....

Fişa de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic - mutaţia	
Testul sudorii (valoare/tip de aparat)	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicaţii)	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la iniţierea tratamentului
Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat	
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2 - 6 ani)	
Examen oftalmologic	

SE RECOMANDĂ:
Ivacaftor - forma farmaceutică ..... doza: ..... Perioada .....
Medic:
Semnătura, parafă:
Data completării Fişei de iniţiere:

Anexa Nr. 2

Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor
Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză
.....
Tip evaluare
[ ] 6 luni; [ ]12 luni;
Anul iniţierii tratamentului cu Ivacaftor

Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii*) (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale	
(pacient cu vârsta 2 - 6 ani)**)	
Examen oftalmologic***)	

*) La 6 luni de la iniţiere şi ulterior anual.
**) La 6 luni de la iniţiere până la 6 ani.
***) La iniţiere şi apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani.
La 6 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică - la 3 luni.

SE RECOMANDĂ:

|_| |_| Continuarea tratamentului cu Ivacaftor - forma farmaceutică ..... doza: ..... perioada .....

|_| |_| Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic centru de expertiză:

Semnătură, parafă:

Data completării Fişei de monitorizare:

Anexa Nr. 3

FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu CNP ..... diagnosticat cu fibroză chistică şi cu minim o mutaţie (*G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* sau *S549R sau R117H* - pacient adult care îndeplineşte criteriile de includere) am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco (Erată G&G: Kalydeco)).

Kalydeco este un medicament care conţine substanţa activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg şi plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor se utilizează în tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni şi adulţi care au una din mutaţiile descrise anterior şi care modifică transportul normal al clorului şi respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potenţiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru fibroză chistică/mucoviscidoză.

• Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse. Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţii căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, ameţeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creşterea transaminazelor, erupţie cutanata, suprainfecţii bacteriene.

• Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greaţă, formaţiuni la nivelul sânilor.

• Reacţii adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamaţie de glandă mamară (mastita), durere sau inflamaţie la nivelul mamelonului.

• Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

• Ivacaftor poate afecta modul de acţiune al altor medicamente.

• Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.

• Spuneţi medicului dacă primiţi dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicaţie	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol	Tratamentul infecţiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	Tratamentul infecţiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenţia insuficienţei cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecţiunilor inflamatorii asociate	
Parafină şi derivaţi	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influenţează eficienţa Ivacaftor şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni şi ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligaţia de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6-8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual în Centru de Fibroză chistică şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de fibroză chistică.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de Fibroză chistică, aceştia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficienţă, medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.

Sunt de acord să respect condiţiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După iniţierea tratamentului în Centrul de Fibroza chistica, în termen de maxim 14 zile mă oblig sa mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient
Semnătura:
Părinte/Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant:
Semnătură:
Medic coordonator Centru:
Semnătură:
Data:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 264, cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM

Indicaţii terapeutice

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienţii cu glaucom cu unghi deschis şi la pacienţii cu hipertensiune oculară.

• Ca monoterapie la pacienţii:
- care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanţi în prima linie
- care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
- care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii la tratamentul de primă linie

• Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante

Tafluprostum este indicat la adulţi cu vârsta ≥18 ani.

Doze şi mod de administrare

Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afectaţi), o dată pe zi, seara.

Frecvenţa administrării nu trebuie să depăşească o dată pe zi

Nu se utilizează Tafluprostum mai mult de o dată pe zi, deoarece eficacitatea tratamentului poate să fie redusă în cazul administrărilor cu frecvenţa mai mare.

În cazul în care se omite administrarea unei doze, nu se administrează o doză dublă pentru a compensa doza uitată ci se continuă administrarea cu doza uzuală.

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă tafluprost sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- În perioada de alăptare
- În graviditate

Atenţionări şi precauţii

- în caz de operaţii pe globul ocular inclusiv cataractă
- în caz de inflamaţii ale anexelor sau globului ocular
- în caz de herpes simplex ocular

În situaţiile menţionate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost şi se va înlocui cu un beteblocant (Erată G&G: betablocant) sau inhibitor de anhidrază carbonică.

Efecte adverse

Foarte frecvente:

- modificare treptată a culorii ochiului prin creşterea cantităţii de pigment brun în partea colorată a ochiului cunoscută sub denumirea de iris. În cazul în care culoarea ochilor dumneavoastră este un amestec de culori (albastru-brun, gri-brun, verde-brun sau galben-brun), este mai probabil să observaţi aceste modificări decât dacă aveţi o culoare unică a ochilor (albaştri, gri, căprui sau verzi). Orice modificare a culorii ochilor poate necesita ani de zile să apară, cu toate că este vizibilă, de regulă, după 8 luni de tratament. Aceste modificări ale culorii ochilor pot fi permanente şi diferenţa de culoare e mai evidentă dacă utilizaţi Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.
- înroşire a ochilor
- iritaţie a ochilor (senzaţie de arsură, mâncărime, usturime, înţepături sau senzaţie de corp străin în ochi). În caz de iritaţie severă a ochilor, care determină lăcrimarea excesivă a ochilor,

pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant putând fi necesară reevaluarea tratamentului.

- modificare treptată a genelor ochiului tratat şi a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrirea), creşterea lungimii, grosimii şi numărului de gene.

Frecvente:

- iritaţie sau afectare a suprafeţei ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivită.

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritaţie a suprafeţei ochiului (keratită), vedere înceţoşată, inflamare a părţii colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).
- erupţii trecătoare pe piele
- înnegrire a pielii pleoapelor.

Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază de către medicul oftalmolog şi poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265, cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicaţii

Afliberceptum este indicat la adulţi pentru tratamentul:

a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă),

b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală),

c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamaţie intraoculară activă, severă

III. Doze şi Mod de administrare

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.

Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

a. Degenerescenţa macular legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg t, echivalent cu 50 microlitri.

2. Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător, la un minim de două luni în timpul primelor 12 luni de tratament.

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

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectectări (Erată G&G: injectări) mai lungi de patru luni.

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

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

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

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

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

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

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

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

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există însă date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

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

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochilui (Erată G&G: ochiului), fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 266, cod (V001D): DCI DEFEROXAMINUM

Definiţia afecţiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră şi intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absenţa tratamentului chelator de fier evoluţia este progresivă spre deces prin multiple insuficienţe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

- pacienţi cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;
- după transfuzia a aprox. 20 unităţi concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 μg/l.

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

Dozele standard

- la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depăşeşte 40 mg/Kgc)
- la adult 50 - 60 mg/Kgc
- în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopţi/săptămână prin intermediul unei pompiţe portabile;
- în funcţie de vârsta pacientului, greutate şi nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în μg/l) sub 0,025;
- se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral şi numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicaţii:

- persistenţa valorilor crescute ale feritinei serice;
- boală cardiacă semnificativă;
- înaintea sarcinii sau transplantului medular.

(doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

Monitorizarea tratamentului

- la fiecare 3 luni:
- feritina serică;
- monitorizarea creşterii longitudinale şi greutăţii corporale la pacienţii pediatrici;
- control oftalmologic şi audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului şi la 3 luni pentru pacienţii cu concentraţii plasmatice ale feritinei serice scăzute şi anual în rest;
- bianual evaluarea funcţiei cardiace;
- anual evaluarea funcţiei endocrine.

Criterii de excludere din tratament

Reacţii adverse:

- sistemice cronice:
• oculare;
• auditive;
• displazia cartilaginoasă a oaselor lungi şi coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creştere la copiii mici;
- sindrom pulmonar acut;
- reacţii senzitive generalizate;
- reacţii cutanate locale severe;
- hipersensibilitate la deferoxamină (şoc anafilactic, angioedem)

Comorbidităţi:

- insuficienţă renală severă;

- Non-responder:
• nu este cazul
- Non-compliant:
• datorită administrării subcutanate zilnice complianţa este scăzută la tratament.
Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
• beta-talasemia majoră şi intermedia
• sindroame mielodisplazice
• aplazie medulară
• alte anemii
• boli hemato-oncologice politransfuzate
• transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

II. CRITERII DE INCLUDERE:
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:
• la pacienţii copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,
• la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
• la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în alte situaţii decât sindroamele talasemice (aplazia medulară, anemia diseritropietică, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medlar (Erată G&G: medular))
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă

III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):
E. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate
Doze:
- după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau concentraţia serică de feritină > 1000 µg/l
• doza iniţială de 14 mg/Kgc/zi;
• poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice iniţiale de 21 mg/kg la pacienţii care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism şi cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg şi lună (aproximativ > 4 unităţi/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 7 - 10 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienţii care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentraţia plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l şi nu indică o tendinţă de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg
- la pacienţii cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentraţia plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l şi indică o tendinţă de scădere în timp)
- la pacienţii la care concentraţia plasmatică de feritină a atins valoarea ţintă (de regulă, între 500 şi 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menţinerea nivelurilor de feritină în intervalul ţintă.

Forma farmaceutică.

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg şi 500 mg**
- **Deferasiroxum comprimate filmate 180 mg, 360 mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

	Comprimate filmate/granule	**Comprimate pentru dispersie orală**	**Transfuzii**		**Feritină plasmatică**
Doza iniţială	14 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi	După 20 unităţi (aprox. 100 ml/kg) de ME	sau	> 1000 µg/l
Doze iniţiale alternative	21 mg/kg/zi	30 mg/kg/zi	> 14 ml/kg/lună de ME (aprox. > 4 unităţi/lună pentru un adult)		
	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	< 7 ml/kg/lună de ME (aprox. < 2 unităţi/lună pentru un adult)		
Pentru pacienţii bine controlaţi cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină	Jumătate din doza de deferoxamină			
Monitorizare					**Lunar**
Interval-ţintă					**500 - 1000 µg/l**
Trepte de ajustare (la fiecare 3 - 6 luni)	Creştere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi Până la 28 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi Până la 40 mg/kg/zi			> 2500 µg/l
	Scădere				

	3,5 - 7 mg/kg/zi La pacienţii trataţi cu > 21 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi La pacienţii trataţi cu > 30 mg/kg/zi			< 2500 µg/l
	Când se atinge valoarea-ţintă				500 - 1000 µg/l
Doza maximă	**28 mg/kg/zi**	**40 mg/kg/zi**			
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului					**< 500 µg/l**

F. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentraţia hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

Doza iniţială

Doza zilnică iniţială recomandată de deferasirox la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creştere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l şi nu prezintă o tendinţă descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experienţă cu doze peste acest nivel la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.
- dacă feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l, doza nu trebuie să depăşească 7 mg/kg
- la pacienţii la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puţin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l
- dacă feritină plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la administrarea de comprimate pentru dispersie orală la utilizarea de comprimate filmate, doza administrată sub formă de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza administrată sub formă de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită până la cea mai apropiată concentraţie a unui comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele forme farmaceutice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Comprimate filmate/ granule	**Comprimate pentru dispersie orală**	**Concentraţie hepatică de fer (CHF)*)**		**Feritină plasmatică**
Doza iniţială	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	≥ 5 mg Fe/g ms	sau	> 800 µg/l
Monitorizare					**Lunar**
Trepte de ajustare (la fiecare 3 - 6 luni)	Creştere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi	≥ 7 mg Fe/g ms		> 2000 µg/l
	Scădere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi	< 7 mg Fe/g ms		≤ 2000 µg/l
Doza maximă	14 mg/kg/zi 7 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi 10 mg/kg/zi			

	La adulţi		neevaluat	şi	≤ 2000 μg/l
	La copii şi adolescenţi				
Întreruperea tratamentului			< 3 mg Fe/g ms	sau	**< 300** μg/l
Readministrarea tratamentului			**Nerecomandată**		

*) CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvenţă
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentraţii plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	la 3 luni
Indicatori ai funcţiei tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă şi oftalmologică	înainte de începerea tratamentului şi apoi anual

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacţii adverse:**

• creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;

• creşteri ale valorilor creatinemiei (> 33% faţă de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearence-ului creatininei (< 60 ml/min.)

• modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive şi oftalmologice;

• reacţii grave de hipersensibilitate (şoc anafilactic şi angioedemul).

- **Comorbidităţi**:

• insuficienţă renală sau disfuncţii renale semnificative;

• insuficienţă hepatică severă;

- **hipersensibilitate** la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;
- **sarcină.**

VI. PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;
- în judeţele în care nu există medic hematolog, prescripţia poate fi făcută de medicul oncolog
- medicul pediatru

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 268, cod (V003D): DCI SEVELAMER</u>

Indicaţii

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecţionate, la bolnavi dializaţi: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) şi după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicaţii ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemie

totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul concentraţiei fosfaţilor serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

Doze

Doza de iniţiere:

- 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
- 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

1. > 5,6 mg/dL - se creşte fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menţine aceeaşi doză;
3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

Monitorizare

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia şi produsul fosfocalcic săptămânal până la atingerea valorilor ţintă şi la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de iniţiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial şi probele de coagulare - semestrial.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 269, cod (V004D): DCI AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

Indicaţii

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esenţiali este indicat pacienţilor cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 şi 5 (eRFG ≤ 30 mL/min/1.73 m^2), stare de nutriţie bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianţă anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcţiei renale şi/sau întârzierea momentului iniţierii tratamentului de substituţie a funcţiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 şi 5.
2. 5D cu stare de nutriţie alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) şi comorbidităţi (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriţie.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriţie (creşterea serinemiei, ameliorarea SGA)

Doze

1. Pacienţii cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi şi de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;

2. Pacienţi cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcţiei renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică şi urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriţie - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

Criterii de excludere din tratament

1. Apariţia semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe şi reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea iniţierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianţa bolnavului faţă de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariţia semnelor de malnutriţie protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriţie după 6 luni, la pacienţii cu BCR stadiul 5D.

Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

Anexa Nr. 2

Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecţiuni/grup de afecţiuni

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
1	AE01E	DIABET ZAHARAT
2	B008D	PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR
3	B013K	MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE
4	BD01D	HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND
5	C005I	SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ
6	CI01I-HTP	HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT 7 H005E ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM
8	H006C	TUMORI NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ
9	J05AP	HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)
10	L002G	SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR
11	L04AA26	LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**1
12	L014AE	FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ
13	L022B	EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

14	L034K	BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ
15	L039M	ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1, ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1
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
17	L041M	SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1
18	L043M	POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ŞI A REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB**1, TOFACITINIB**1
19	L044L	PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI
20	LB01B	HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB
21	M003M	OSTEOPOROZA-ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)
22	N025G	DUREREA NEUROPATĂ
23	N030C	DUREREA CRONICĂ DIN CANCER
24	NG01G	TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

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)

HbA1c ≥ 6.5%
SAU
Glicemie plasmatică a jeun ≥ 126 mg/dl
Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel puţin 8 ore
SAU
Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO ≥ 200 mg/dl
TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră dizolvată în apă
SAU
Glicemie plasmatică în orice moment la zilei ≥ 200 mg/dl în prezenţa simptomelor de hiperglicemie

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

Alterarea glicemiei a jeun **Glicemie plasmatică a jeun = 100 - 125 mg/dl** Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric pentru cel puţin 8 ore **Alterarea toleranţei la glucoză** **Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO = 140 - 199 mg/dl** TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră dizolvată în apă OR **HbA1c ≥ 5.7 - 6.4%**

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, 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)

Stadii clinice evolutive

Stadii evolutive	**Normoglicemie**	**Hiperglicemie**			
Tipuri de Diabet	**Glicoreglare normală**	**Alterarea toleranţei la glucoză Glicemie bazală modificată**	**Diabet zaharat**		
			Nu necesită insulină	**Necesită insulină pentru control**	**Necesită insulină pentru supravieţuire**
Diabet zaharat tip 1 Diabet zaharat tip 2					
Alte tipuri					
Specific					
Diabet Gestaţional					

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 practică 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%*
Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl*)
Glicemie capilară postprandială†): < 180 mg/dl
*) Obiectivele trebuie individualizate.
†) Determinarea glicemiei postprandiale trebuie făcuta 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 Metformin	Mare Glicemie bazală	Potenţial beneficiu în BCV aterosclerotică	Neutru	Neutru/ Uşoară scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, diaree) Deficit de Vitamina B12 Acidoză lactică (rară) Contraindicat în insuficienţa hepatică	Oral
Inhbitori (Erată G&G: Inhibitori) de SGLT-2 Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin	Intermediară Glicemie postprandială	Beneficiu în insuficienţa cardiacă şi BCV aterosclerotică Reduce progresia BCR	Neutru	Scădere ponderală	Risc de cetoacidoză diabetică Infecţii genitourinare Risc de hipovolemie Hipotensiune Risc de gangrenă Fournie	Oral

					Risc de fracturi şi amputaţii (canagliflozin) ↑LDL-Colesterol	
Agonişti de receptor/analogi de GLP-1 Exenatid cu eliberare prelungită Dulaglutid Liraglutid Lixisenatid	Mare Glicemie postprandială	Neutru: Lixisenatid	Neutru	Scădere ponderală	Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid) Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, vărsături, diaree) Posibile reacţii la locul de injectare ? Pancreatită acută	Injectabil s.c/Oral (Semaglutide)
Inhibitori de DPP-4 Sitagliptin Saxagliptin Linagliptin Vildagliptin	Intermediară Glicemie postprandială	Risc potenţial pentru insuficienţă cardiacă: Saxagliptin	Neutru	Neutru	Potenţial risc de pancreatită acută Dureri articulare	Oral
Inhibitori de alfa glucozidază Acarboză Miglitol Voglibose	Intermediară Glicemie postprandială		Neutru	Neutru	Efecte adverse gastrointestinale (flatulenţă, diaree)	Oral
Sulfonilureice Glibenclamid Gliclazid Glimepirid Gliquidona Glipizid	Mare Glicemie bazală şi postprandială		Risc crescut de hipoglicemie Glucagonul este ineficient în corecţia acestor hipoglicemii. Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS Risc ↓: gliclazid, glimepirid	Creştere ponderală	↓ Precondiţionarea ischemică cardiovasculară (Sulfonilurece (Erată G&G: Sulfoniluree) din generaţia I) Contraindicate în insuficienţa hepatică	Oral
Glinide Repaglinide Nateglinide	Intermediară Glicemie postprandială		Moderat	Creştere ponderală	Contraindicat în insuficienţa hepatică	Oral
Insulină	Mare Glicemie bazală - insulină		Crescut	Creştere ponderală	Hipoglicemie Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică	Injectabil s.c/Inhalator

	bazală Glicemie postprandială - insulină prandilă					
Analogi de Amylină Pramlintide	Mare Glicemie postprandială		Neutru	Scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, vărsături)	Injectabil
Tiazolidindione Pioglitazona	Mare Glicemie Postprandială	Beneficiu potenţial în BCV aterosclerotică	Neutru	Creştere ponderală (retenţie de fluide)	Edeme Insuficienţă cardiacă Fracturi 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 antihiperglicemiantă 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 sau 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 cardiovasculară 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 sulfonilureei ca şi etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin, cu singurul argument al unui **cost imediat redus**, ar trebui riguros reevaluată din perspectiva riscului de hipoglicemie mai ales la vârstnici, al absenţei beneficiilor şi siguranţei cardiovasculare dovedite şi al epuizării mai devreme şi mai accentuate a rezervei endogene de insulină (Figura 4c)

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 medicamentoase posibile conform protocoalelor terapeutice în vigoare													
	Monoterapie	Dublă terapie					Triplă terapie			**În asociere cu GLP1-AR ca prim injectabil şi MET**		**În asociere cu INS Bazală ca prim injectabil**	**În asociere DOAR cu INS**
		Dublă terapie cu MET	**Dublă terapie cu SU**	**Dublă terapie cu alte ADO (TZD)**	**Dublă terapie cu alte ADO (DPP4i)**	**Dublă terapie cu alte ADO (SGLT2i)**	**MET + SU + ...**	**Triplă terapie cu alte ADO (ex. MET + TZD + ...)**	**Triplă terapie cu alte ADO (ex. MET + SGLT2i + ...)**	**Triplă terapie cu alte ADO (ex. MET + DPP4i + ...)**		**INS Bazală + MET + ...**	**INS + ... (dublă asociere)**
INN													
FĂRĂ protocol de prescriere													
Metformin (MET)													
Sulfoniluree (SU) - gliclazid, glimepirid												1/2 din doză	1/2 din doză
CU protocol de prescriere													
DPP4i													
Sitagliptin (JANUVIA)													
Sitagliptin + MET (JANUMET)													
Saxagliptin (ONGLYZA)						vezi protocol saxa + dapa			vezi protocol saxa + dapa (Qtern)				

						(Qtern)							
Saxagliptin + MET (KOMBOGLYZE)						vezi protocol saxa + dapa (Qtern)							
Vildagliptin (DALMEVIN, GALVUS)													
Vildagliptin + MET (DALTEX, EUCREAS)													
SGLT2i													
Dapagliflozin (FORXIGA)				vezi protocol met + dapa (Xigduo)	vezi protocol met + dapa (Xigduo)			vezi protocol met + dapa (Xigduo)		vezi protocol met + dapa (Xigduo)	cu exenatida (protocol exenatida)		
Dapagliflozin + MET (XIGDUO)													
Dapagliflozin + saxagliptin (QTERN)		după tratament anterior cu dapa sau saxa	după tratament anterior cu dapa sau saxa									după tratament anterior cu dapa sau saxa	după tratament anterior cu dapa sau saxa
Empagliflozin (JARDIANCE)													
GLP1-AR													
Exenatida (QW & BID) (BYDUREON & BYETTA)									cu dapagliflozin				
Dulaglutid													

(TRULICITY)													
Liraglutid (VICTOZA)													
Semaglutidum (OZEMPIC)			Sc Tr 1/ScTr2									Sc Tr 1/ScTr2	
Lixisenatida (indisponibilă)												vezi protocol Suliqua	vezi protocol Suliqua
INS + GLP1													
SULIQUA (glargine + lixisenatide)									cu Metformin şi SGLT2i				
INS													
LANTUS (glargin 100)	> 2 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie												
LEVEMIR (detemir)	> 1 an; NU sunt date disponibile pentru perioada de lactaţie												
TOUJEO (glargin 300)	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie												
TRESIBA (degludec)	> 1 an; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie										Reducere cu 20% a dozei în cazul asocierii cu GLP1		
HUMALOG (lispro)	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie												
APIDRA (glulizin)	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie												

NOVORAPID (aspart) & FIASP (aspart)	> 1 ani (Erată G&G: 1 an); poate fi administrat în perioada de sarcină şi lactaţie										
Humalog Mix 25, Mix 50	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie										
NOVOMIX 30	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie										
HUMALOG NLP	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcină şi lactaţie										
Semaglutidum (OZEMPIC)	Schema terapeutică 1(Sc Tr1) - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum ulterior										
Semaglutidum (OZEMPIC)	Schema terapeutică 2(Sc Tr2) - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum, timp de 12 săptămâni + 1 mg/zi semaglutidum ulterior - semaglutidum + Met sau semaglutidum + Met + SU										

: 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 produs 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 şi nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate în vigoare.

eRFG (ml/min/1,73 m²)	eRFG >/= 60	eRFG 59 - 45	eRFG 44 - 30	eRFG 30 - 15	eRFG < 15
Metformin			se ajustează doza/prudenţă		
Sulfoniluree		se preferă Gliquidona deoarece se metabolizează hepatic			
Repaglinina					
Acarboza					
Linagliptin					
Saxagliptin		se ajustează doza/prudenţă			
Sitagliptin			se ajustează doza/prudenţă		
Vildagliptin		se ajustează doza/prudenţă			
Canagliflozin	nu se iniţiază la eRFG < 60 (ml/min/1,73 m²)	se ajustează doza/prudenţă			
Dapagliflozin	nu se iniţiază la eRFG < 60 (ml/min/1,73 m²)				
Empagliflozin	nu se iniţiază la eRFG < 60 (ml/min/1,73 m²)				
Dulaglutid					
Exenatid					
Liraglutid					
Lixisenatid					
Semaglutid					
Insulina		risc de hipoglicemie indus de reducerea clereance-ului renal al insulinei			

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):

o 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:

o Erori în dietă;

o Nivel redus de activitate fizică;

o Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderenţă slabă);

o Infecţii;

o Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de iniţierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un ARGLP-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 dublă).

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 dublă 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 *á 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 telemedicina. 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 autocontrolului.

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, morbiditătile 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 doua 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 viaţă şi existenţa sau nu a complicaţiilor cronice şi a comorbidităţilor.

39. Eficienta 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 i 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. Eficienta 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] International DiabetesFederation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;

[2] American Diabetes Association - Standard of Medical Care în 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 în 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"

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 chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 - 14 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 - 14 zile;
Tinzaparinum	Profilaxia bolii trombo - (Notă G&G: lipsă text)	3500 UI/zi	Durata medie 7 - 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-atologie 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 3, cod (B013K): MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

DCI: FILGRASTIM

Indicaţii

Utilizarea filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime

Tratament

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3.

- Gr: 750 - 1.000 mm^3:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- doză întreagă de interferon.
- Gr: 500 - 750 mm^3:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- reducerea dozei de interferon conform protocolului.
- Gr: < 500 mm^3:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- întreruperea interferonului conform protocolului.

Monitorizare

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND

I. HEMOFILIA A şi B

I. DATE GENERALE

Hemofilia este o afecţiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A şi B

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale frecvenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A şi 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII/IX în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII/IX < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII/IX 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale
Uşoară (F VIII/IX 5 - 40%)	Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale

Tabel nr. 2 - Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvenţa (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii musculare	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viaţa în pericol
- Articulaţii	- Cerebrale (SNC)
- Musculatura şi ţesuturile moi	- Gastrointestinale (GI)
- Bucale/nazale/intestinale	- Gât/faringe
- Hematurie	- Traumatisme severe

II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIŢIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

• anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)

• diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)

• circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie

• timp parţial de tromboplastină activat (TPTA)

• timp de consum de protrombină

• timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)

• corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu

• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau prelungit	Normal sau redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX

III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ

1) Definiţii:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an) regulat iniţiat înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic, înainte de apariţia celei de-a doua hemartroze la nivelul articulaţiilor mari*) şi înaintea vârstei de 2 - 3 ani.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după apariţia a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulaţiilor mari*) dar înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic.

Profilaxie terţiară: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după debutul afectării articulare documentată clinic şi imagistic.

_____

*) Articulaţii mari: gleznă, genunchi, şold, cot şi umăr.

Tratamentul continuu: definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere

- Pacienţii cu vârsta 1 - 18 ani şi pacienţii cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX < 1% sau 1 - 2% cu fenotip sever[x]), fără inhibitori)

_____

[x]) Fenotip sever = cel puţin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic.

4) Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

- Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.
- Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La iniţiere şi la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici şi la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient.

5) Monitorizarea tratamentului

• Monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:

- la copii, la iniţierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la

fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere şi apoi de cel puţin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puţin o dată pe an, înainte de intervenţii chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor şi după substituţii masive (peste 5 zile), la cei cu mutaţii favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Modificarea protocolului individual la pacienţii care necesită doze şi ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic)

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ/DE SCURTĂ DURATĂ ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ

1) Definiţie:

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potenţial risc vital, şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere

Pacienţii cu hemofilie indiferent de vârstă:

- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.

- în caz de articulaţii ţintă (> 4 sângerări într-o articulaţie într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.

- în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanţă/concediu) pe o perioadă care să nu depăşească anual 20 de săptămâni.

- prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potenţial risc vital bine documentat (vezi tabel nr. 3)

- pacienţii la care s-a efectuat protezare articulară

4) Tratament

Substituţia se face adaptat la factorul deficitar:

- FVIII în hemofilia A

- FIX în hemofilia B

- agenţi de tip by-pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)

• doza şi ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcţie de situaţia mai sus menţionată în care se încadrează

• durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenţii de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potenţial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.

5) Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea lunară clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular

- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat

2. Criterii de includere
- Pacienţi cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic
- Vârsta: orice grupă de vârstă
- Orice grad de severitate
3. Tratament
Produse:
- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doza şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

- Hemofilia A:
Doze:
- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
• 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
- Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
• Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemartroze, hemoragii musculare sau orale	20 - 40	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 - 60	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Hemoragii care pun viaţa în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal)	60 - 100 - iniţial 50 - întreţinere	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic

- Hemofilia B:
Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

- Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
• Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl)	Frecvenţa administrării (ore)/Durata terapiei (zile)
Hemartroză, sângerare musculară sau sângerare orală	20 – 40	Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv	30 – 60	Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Hemoragii ameninţătoare de viaţă	60 – 100	Se administrează injecţii repetate la intervale de 8 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.

4) Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea răspunsului la tratament

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariţia hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic şi/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcţie de situaţie)

5) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ÎN CAZUL INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE ŞI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice

2) Criterii de includere

Pacienţi, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 - Definiţia invazivităţii intervenţiei

Minore	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau ţesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în ţesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Majore	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală şi/sau în cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri: - abordarea chirurgicală a unei cavităţi - traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) - deschiderea unui strat de fascie - excizarea unui organ - modificarea anatomiei normale viscerale

3) Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenţiei, crescând în cantitate şi durată de la intervenţii minore la cele majore (Tabel 8, 9)

- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:

• 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

- Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

• Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală

Tipul de intervenţie Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracţiile dentare	30 – 60 (pre, intra şi postoperator)	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până când se obţine cicatrizarea.
Majore	80 – 100	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 12 ore (de la 6 până la (pre, intra şi post operator) 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) cu menţinerea nivelului plasmatic de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puţin 10 - 14 zile, pentru a menţine un nivel al activităţii Factorului VIII de 30 - 60% (UI/dl).

Hemofilia B:
Doze:
Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.
- Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
• Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale

Tipul de intervenţie Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracţia dentară	30 – 60 (pre, intra şi postoperator)	Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore până se obţine cicatrizarea
Majore	80 – 100 (pre, intra şi post operator)	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) cu menţinerea nivelului plasmatic de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, apoi terapie pentru cel puţin încă 10 - 14 zile, pentru menţinerea unei activităţi a F IX de 30% - 60%.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.
4) Monitorizarea tratamentului
• evaluarea eficienţei hemostatice a tratamentului (Tabel 10)
• monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra - şi postoperatorii
• monitorizarea precisă a terapiei de substituţie prin evaluarea zilnică a activităţii plasmatice a factorului VIII/IX.
• monitorizare cu atenţie, prin teste de laborator, a ratei de recovery şi a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării eficienţei hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiţia răspunsului
Excelent	Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- şi postoperator pierderea de sânge este uşor crescută faţă de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferenţa este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Satisfăcător	Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% faţă de pacientul fără hemofilie şi este nevoie de tratament adiţional:

	• doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate
	• necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare faţă de pacientul fără hemofilie
Prost/Fără răspuns	Intra- şi postoperator pierderea de sânge este substanţial semnificativ crescută (> 50%) faţă de pacientul fără hemofilie şi care nu este explicată de existenţa unei afecţiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia • hipotensiune sau transfer neaşteptat la ATI datorită sângerărilor Sau • creştere substanţială a necesarului de transfuzii de > 2 ori faţă de necesarul anticipat

5) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

E. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

1) Definiţia afecţiunii

• Apariţia alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori ≥ 0,6 UB/ml este cea mai severă complicaţie asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare

• Incidenţa dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienţii cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate, uşoare şi de < 5% la pacienţii cu hemofilie B

• Inhibitorii se diferenţiază în funcţie de nivelul de răspuns

- Titru înalt (high responder) ≥ 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic[x]) la FVIII

- Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII (Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispare spontan)

---

[x]) În absenţa expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul creşte în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic)

2) Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

• Testul de recovery şi determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda

• ritmul lor de testare trebuie să fie la iniţierea profilaxiei:

- o dată la 5 administrări - până la 20 de expuneri (exposure day -ED)

- o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs

- cel puţin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs

- apoi, cel puţin anual

3) Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori

Scopul

3.1. Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări

3.2. Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora

3.3. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

• gradul de severitate al sângerării

• titrul inhibitorului

• responsivitatea anamnestică precedentă

Produse:

• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Hemofilia de tip "A"

Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):

• prima intenţie: FVIII/FIX 75 - 100 U/kg greutate corporală/zi

• dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":

• rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienţii cu titru mare (≥ 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

• rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip "B"

• rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine)

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul existenţei nefrozei asociată concentratelor cu conţinut de FIX utilizate anterior, precum şi în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENŢIE!!!

În cazul ineficienţei unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!

Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienţii cu sângerări frecvente pot reacţiona slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viaţa în pericol, în cazul în care nu a putut fi obţinută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime şi cu frecvenţă maximă, poate fi salvatoare de viaţă utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC şi a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepăşind dozele maxime recomandate.

Eficienţa medicaţiei de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranţă, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiţii intraspitaliceşti, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În acelaşi timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puţin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe şi un laborator pentru investigaţiile CID sau pentru testele de tromboză.

4) Monitorizarea tratamentului

• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare

• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

• Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.

5) Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Coagulare intravasculară diseminată

• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

Protocolul ITI (inducerea imunotoleranţei)

1. Se iniţiază cât mai precoce după apariţia inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!

Inducerea toleranţei imune (obiectiv pe termen lung)

Indicaţii: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1 - 18 ani şi > 18 ani la care s-a iniţiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant şi cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată

După administrarea de FIX, apar adesea reacţii anafilactice severe şi/sau se dezvoltă sindromul nefrotic.

Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) se efectuează cu prudenţă în cazul hemofiliei de tip B.

Produse:

• Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariţia anticorpilor inhibitori sau

• Produse cu FVIII care conţin şi Factor von Willebrand

Doze:

• pentru pacienţii cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII/FIX 50 - 100 U/kgc/zi

• pentru pacienţii cu titru mare (≥ 5 BU): FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic.

Durata: cel puţin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat şi de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătăţire, respectiv până la dispariţia inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1 - 1,5 ani. Dezvoltarea toleranţei imune poate fi susţinută prin începerea - imediat după apariţia alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranţei imune. După obţinerea toleranţei imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puţin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariţiei inhibitorilor (conform protocolului de substituţie profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranţei imune pentru pacienţii cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariţie a unor reacţii anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită deleţiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienţi se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenţie!!!

Tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare.

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică şi:

• dinamica inhibitorilor

• testul de recovery

• timpul de înjumătăţire al factorului VIII/IX

Evaluarea rezultatului inducerii toleranţei imune (în funcţie de parametrii farmacocinetici mai sus menţionaţi):

• Succesul total al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,

- indicele de recuperare normal al FVIII depăşeşte 66%,

- timpul de înjumătăţire normal al FVIII depăşeşte 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.

• Succesul parţial al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
- indicele de recuperare a FVIII nu depăşeşte 66%,
- timpul de înjumătăţire al FVIII nu depăşeşte 6 ore,
- există răspuns clinic la administrarea FVIII,
- titrul inhibitorului nu creşte peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situaţia în care criteriile succesului (total sau parţial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranţei imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puţin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parţial sau non-răspuns al ITI dacă:

- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranţei imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puţin doi ani.
- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creşterea dozei.
- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conţine şi factorul von Willebrand (FVIII/FVW).
- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.

Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, faţă de pacienţii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular şi muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariţia precoce a complicaţiilor care conduc la reducerea mobilităţii articulare şi ankiloza acestora.

1. Obiective: prevenţia accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie şi anticorpi inhibitori

2. Criterii de includere:

Profilaxia secundară pe termen scurt/intermitentă se adresează pacienţilor în anumite situaţii (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituţia profilactică intermitenta/de scurtă durată). Se pot administra ambele tipuri de agenţi de bypass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât şi APCC (concentrat de complex protrombinic activat).

- APCC: 50 - 100 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână
- rFVIIa: 90 - 180 µg/kgc de 3 ori pe săptămână

Durata de administrare este cea prevăzută la cap. II lit. B.

Profilaxia secundară pe termen lung se efectuează cu APCC şi se recomandă în următoarele cazuri:!!!!!!!!!

- prezenţa unor inhibitori persistenţi, asociaţi cu un tratament nereuşit de inducere a toleranţei imune (ITI), sau
- pacienţii care urmează protocolul ITI până se obţine toleranţă satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX ≥ 6 ore) sau
- la pacienţii pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI).

Doze APCC:

- Iniţial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni
- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei hemoragiilor cu îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeaşi doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacităţii tratamentului.

- Dacă răspunsul terapeutic este parţial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puţin 50%, fără îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), se va creşte doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.

Dacă după această perioadă:

- răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.

- răspunsul terapeutic este parţial şi sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se creşte frecvenţa administrării APCC cu păstrarea aceleiaşi doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:

• satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

• parţial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obţine un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe şi se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

- Profilaxia în timpul toleranţei imune

Criterii de includere: Pacienţi în protocol ITI cu sângerări frecvente sau cu risc vital

Doza APCC: 50 - 200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:

- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.

- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX ≥ 6 ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

3) Monitorizarea tratamentului

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)

• Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

4) Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Coagulare intravasculară diseminată

• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

• Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass pentru pacienţii cu inhibitori

• Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori

• **Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori**

1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice

2) Criterii de includere: pacienţii cu hemofilie şi anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice

3) Tratament

Produse:

• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depăşească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-

operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervenţiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzaţi încet, intravenos. Nu trebuie să se depăşească o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp şi minut.

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

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 de ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului.

În intervenţiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament.

Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

4) Monitorizarea tratamentului

• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular;

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT);

• Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5) Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Coagulare intravasculară diseminată

• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

Definiţie

Hemofilia dobândită este o afecţiune care apare la un moment dat la pacienţii fără antecedente personale (şi familiale) pentru hemoragii. În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.

Incidenţa

• 0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori

• 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave

• 8 - 22% din cazuri au evoluţie fatală

• 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, post-partum)

• 50% din cazuri sunt idiopatice

Tabloul clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta! În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluţia este gravă, cu o rată a mortalităţii între 8 - 22%.

Conform convenţiilor internaţionale:

• un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU

• un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.

TRATAMENT

Obiective:

Oprirea sângerării:

- Pacienţii cu titru mare (≥ 5 UB) şi a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by-passing):

• rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

- Pacienţii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii uşoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:

o concentrate de FVIII/FIX, alegând una dintre următoarele 2 variante:

• Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT iniţial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puţin 2 - 3 zile.

• Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obţinerea unei activităţi a FVIII/FIX de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 6 - 8 ore în bolusuri cu doza de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcţie de evoluţia valorii factorilor FVIII/IX.

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX nu este eficient, se va trece la preparatul by-pass:

• rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situaţiile grave, cu iminenţă de deces, la care tratamentul mai sus menţionat eşuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză şi imunoadsorbţie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecţiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât şi cel pentru eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc iniţiate concomitent.

II. BOALA VON WILLEBRAND

Definiţie

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, şi care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 şi 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbaţi, cât şi la femei, cu o frecvenţă mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale şi în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât şi în hemostaza secundară, prin transportul şi stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deşi Factorul VIII este

produs în cantitate normală, deficitul/absenţa factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulaţia sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

• Autozomal dominanta (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)

• Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societăţii Internaţionale de Tromboză şi Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 şi 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

Tipul bolii von Willebrand		Caracteristică
1 (60 - 80% din cazuri, autozomal dominant)		Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ
2 (15 - 30% din cazuri)		Defecte calitative ale FVW
	2A	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2B	Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
	2M	Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2N	Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv)		Lipsa totală a FVW
Tipul plachetar al BVW		Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme uşoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienţii cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracţii dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier şi contraceptive orale. Mai rar, pacienţii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1) Obiective:

- oprirea sângerării
- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)
- profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2) Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

- episoade uşoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: 20 - 30 UI/kgc de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani şi cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3) Produse utilizate:

- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin FVIII şi FvW cu raport FvW/FVIII $\geq 0,91 \pm 0,2$

4) Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII/FVW în cantitate crescută

Tratament	Doza (UI/kgc)	Frecvenţa administrărilor	Obiectiv
Sângerări spontane	20 - 30	doza unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecare
Extracţii dentare	20 - 30	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% cel puţin 1 - 3 zile
Intervenţii chirurgicale uşoare	30 - 50	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenţii chirurgicale majore	40 - 60	doză unică pe zi	FVIII: C > 50% până la vindecarea completă a plăgii

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

• Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creştere a nivelului de FVIII/FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 şi 2 al bolii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.

• Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii.

• Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.

• În primele 3 - 10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice de FVIII/FvW de > 50% atât antepartum, cât şi post-partum cel puţin 7 - 10 zile.

5) Monitorizarea tratamentului

• monitorizarea lunară, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la pacienţii cu forme severe

• monitorizarea periodică, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la ceilalţi pacienţi, în funcţie de fenotipul bolii

• monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.
6) Criterii de schimbare a tratamentului
• reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• apariţia inhibitorilor anti-FVIII/FVW
OBSERVAŢII FINALE
1. Cine prescrie medicaţia
- Medicii prescriptori sunt: medicii 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.
2. Unde se face prescripţia
- Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:
- spitalizare continuă
- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.
3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia
În cazul pacienţilor care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice uşoare sau moderate, se poate elibera medicaţia substitutivă corespunzătoare pentru 2 - 3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.
Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă atestat). În această situaţie, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).
4. Unde se face administrarea tratamentului
Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 5, cod (C005I): SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Definiţia afecţiunii:
Diagnosticul de Insuficienţă Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic şi investigaţiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005), componentele esenţiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienţii trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee şi astenie, în repaus sau în timpul activităţii fizice şi edeme gambiere, precum şi semne obiective de disfuncţie cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariţia unui răspuns la tratamentul adecvat.
Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).
Clasificarea în IC stânga sau dreapta ţine cont de ventriculul afectat iniţial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulaţia sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita,

efuziuni pleurale) predomină în faza iniţială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa şi pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică şi diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecţia sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forţa suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracţia de ejecţie este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroşării anormale a pereţilor ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică şi diastolică coexistă la acelaşi pacient.

Stadializarea afecţiunii:

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcţională, pe baza simptomatologiei şi a nivelului activităţii fizice, în relaţie cu calitatea vieţii pacientului:

• Clasa I: pacienţii au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităţilor fizice obişnuite;

• Clasa a II-a: pacienţii prezintă o uşoară limitare a activităţilor fizice;

• Clasa a III-a: pacienţii prezintă o limitare marcată a activităţilor fizice, din cauza bolii;

• Clasa a IV-a: pacienţii nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort. Aceştia prezintă simptomatologie de disfuncţie cardiacă, inclusiv în repaus.

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

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanţilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienţi:

• disfuncţie asimptomatică a VS: BRA indicaţi în caz de intoleranţă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);

• ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA.

În România, informaţiile de prescriere ale BRA autorizaţi pentru tratamentul pacienţilor cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienţi cu IC şi insuficienţă funcţională sistolică a VS (fracţie de ejecţie a VS </= 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienţi cu IC, când nu pot fi utilizaţi IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

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

Candesartan cilexetil: Doza iniţială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi.

Creşterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei ţintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puţin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu hipovolemie, insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienţei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza iniţială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creşteri ale dozei la 80 mg şi 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puţin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracţionat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA şi un beta-blocant nu este recomandată.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienţilor cu ICC:

• folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
• urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
• stabilirea planului de tratament la externare;
• creşterea accesului la îngrijirile de sănătate;
• optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
• evaluare precoce a semnelor şi simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanţă);
• regim diuretic flexibil;
• educaţie şi consiliere intensive;
• urmărire în spital sau în ambulator;
• atenţie la strategiile comportamentale;
• creşterea complianţei.

IV. Criterii de excludere din tratament:

Candesartan cilexetil:

• hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienţii Atacand;
• sarcină şi alăptare;
• insuficienţă hepatică severă şi/sau colestază;
• copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

• hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienţii Diovan;
• insuficienţă hepatică severă, ciroza biliară şi colestază;
• insuficienţă renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) şi pacienţi care efectuează dializă;
• sarcină şi alăptare;
• eficacitatea şi siguranţa nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

V. Reluare tratament (condiţii) - neaplicabil.

VI. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicina interna, tratamentul putând fi continuat şi de medicii de familie în baza scrisorii medicale."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioadă după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);

B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistenţe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.

2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă. Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu şunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.

3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.

I. <u>SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM</u>

A. PENTRU COPII:

CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;

- malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie).
- Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală.
- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în două prize;
- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.

DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:

Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kc/doză şi ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.
- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

Tratamentul cu Bosentanum:

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.
- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii.
- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.
- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.
- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

CONTRAINDICAŢII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:
- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficienţă hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:
- hipertensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

B. PENTRU ADULŢI:

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:
- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:
- vârsta între 18 şi 70 de ani;
- pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;
- pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < 450 metri;
- pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul naţional de hipertensiune arterială pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:
- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament;
- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă);
- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM pacient adult, 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

• Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

• Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

• Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament;

• nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi şi Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea

transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

• Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

• Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

• Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului;

• Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

II. <u>AMBRISENTANUM</u>

Indicaţii terapeutice:

1. tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort

2. HTAP idiopatică

3. HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv

Criterii de includere: pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice [aspartataminotransferaza (AST) şi/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentan la aceşti pacienţi,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii, cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

III. MACITENTANUM

Indicaţii terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS

Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO_2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.

Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât şi formă severă de evoluţie a acestora către sindrom Eisenmenger.

Criterii de excludere:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Macitentanum
- Alergie sau intoleranţă la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se iniţiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicaţii

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

IV. <u>RIOCIGUAT</u>

Indicaţii terapeutice

În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO_2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;
10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de excludere:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Riociguat
- Alergie sau intoleranţă la Riociguat
- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze şi monitorizarea tratamentului

1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat

- Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică ţintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.
- În orice moment al fazei de iniţiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreţinere cu Riociguat

- Doza de întreţinere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.
- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de iniţiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicaţii

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1.
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale

Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

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 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 (RMN), 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 1 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 2,5 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), cu diametrul maxim sub 2 cm;
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.

În cazul tumorilor de peste 2 cm, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă 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, 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 şi IGF-1 modest crescute
- 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 nămol 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)** - 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 IGF-I 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 şi creşterea tumorii (< 2% din pacienţi).

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.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicaţii:

• În **microadenoamele hipofizare (< 10 mm) şi tumorile hipofizare cu diametrul de 10 - 20 mm**, chirurgia de preferat transsfenoidală este tratamentul primar.

- În cazul în care rezecţia nu este completă şi boala nu este controlată, se poate opta pentru administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agonişti dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată); radioterapie sau reintervenţia chirurgicală.

- În **tumorile hipofizare mari (20 mm sau mai mare)**, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

- Dacă răspunsul este parţial după 3 luni de doză maximă de analog de somatostatină şi Cabergolină, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale, inclusiv în cazul tumorilor cu extensie în sinusul cavernos.

- Dacă medicaţia şi chirurgia nu normalizează producţia de GH şi/sau IGF1, se adaugă radioterapia.

• 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 pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

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. Pacienţi cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică, sau cei cu contraindicaţie chirurgicală.

B. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.

C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dubla terapie.

D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiţii de contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situaţia menţinerii contraindicaţiei pentru intervenţia chirurgicală, contraindicaţie motivată medical în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie.

Pacienţii care au depăşit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluaţi în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menţinerii contraindicaţiei chirurgicale vor rămâne eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatină.

E. Pacienţii cu contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie.

F.*) 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 _ TOTG (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 1 ng/ml în cursul TOTG, 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 TOTG la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 2.5 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.

a) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil RMN 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

<u>LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)</u>

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.

Pentru **Lanreotidum** PR: se recomandă începerea tratamentului cu doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă evaluarea efectuată după 3 luni indică un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 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.

<u>OCTREOTID (Octreotidum LAR)</u>

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 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 ACROMEGALIILOR 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 (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în cadrul TOTG, 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 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 sub 2,5 ng/ml sau GH în TOTG sub 1 ng/ml
• IGF1 normal pentru vârstă şi sex

B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet)

• Simptomatologie controlată
• GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar redus cu peste 50% faţă de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
• IGF1 crescut, dar redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

• Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau

• Media GH seric bazal peste 2,5 ng/ml, a cărei valoare nu s-au redus cu peste 50% faţă de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.

• IGF1 crescut, care nu s-a redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard).

• Masa tumorală hipofizară evolutivă.

VI. ALGORITM TERAPEUTIC

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical sau preoperator la pacienţii cu dimensiuni ale adenomului >= 20 mm sau pacienţii cu contraindicaţii operatorii.

La pacienţii cu creşteri moderate ale IGF1 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 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 somatostatin răspunsul este parţial, se vor administra doze mai mari: Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, la care se poate asocia Cabergolina în doză de 2 - 4 mg/săptămână. Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parţial, se poate creşte doza la 40 mg la 28 zile.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienţei şi siguranţei tratamentului.

D. Dacă după cel puţin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină de generaţia I nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant are posibilitatea de a schimba analogul de somatostatin de generaţia I în doză maximă sau de a iniţia 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. În cazul pacienţilor cu răspuns parţial la terapia adecvată cu analogi de somatostatină în doză maximă, se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatină (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doză de 40 mg/săptămână cu posibilitate de creştere până la 80 mg/săptămână, cu sau fără asociere de Cabergolină în doză de 2 - 4 mg/săptămână.

F. În cazul pacienţilor necontrolaţi prin terapia adecvată cu analogi de somatostatină în doză maximă se poate opta pentru monoterapie alternativă: tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanţi de receptor al GH: Pegvisomant).

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, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Reevaluarea de la 3 ani 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 nu va fi întreruptă.

Pacienţii la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost iniţiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru ≥ 2 cm) pierd indicaţia de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, căpătând indicaţie chirurgicală.

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) cu eficienţă parţială (răspuns incomplet); 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, 20 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 IGF-I. Concentraţia serică a IGF-I 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 IGF-I 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 indică asocierea cu Cabergolină în doză de 2 - 4 mg/săpt.

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 IGF-I 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 IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creşterea lor 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 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

E. 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:

- terapie cu Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, cu posibilitatea de escaladare a dozei până la 60 mg/4 săptămâni în cazul controlului sub-optimal (în cazul în care analogul de somatostatină de generaţia a II-a nu a fost utilizat anterior).

ŞI/SAU

- reintervenţie chirurgicală

ŞI/SAU

- iradiere hipofizară

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 3 ori valoarea maximă a normalului
- Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. PRESCRIPTORI: Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (H006C): TUMORILE NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaşte următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)
2. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)
3. Tumori(Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G3 (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
4. Neoplasme neuroendocrine slab diferenţiate (Carcinoame neuroendocrine), NEC G3 (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
5. Neoplasme mixte neuroendocrine - nonneuroendocrine, MINEN (tumori neuroendocrine + adenocarcinoame/carcinoame scuamoase) G1-G3

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

Grading propus pentru TNE

Grad	**Indexul mitotic (10 HPF*))**	**Indicele Ki-67 (%)**
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puţin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm^2), cel puţin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze şi se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm^2).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecţia chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia ţintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucţia prin radiofrecvenţă, rezecţia chirurgicală), precum şi terapiile biologice: inhibitorii de mTOR şi inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecţia chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid şi în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID şi Lanreotid autogel, studiul Clarinet şi Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 şi G2, de ansă mijlocie, care au progresat, şi în tumorile neuroendocrine pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt şi cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56, ATRX/DAXX, receptori somatostatinici.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56, receptori somatostatinici).

Pentru stabilirea agresivităţii tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecţionate sunt necesare coloraţii specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiţionale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen şi pelvis, RMN abdomen şi pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu techneţiu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenţia o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trasori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferenţiate, anaplazice şi a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide şi pancreatice şi este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienţii

cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subţire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei şi a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid şi cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, VIP etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucţie bronşică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)/manifestări legate de sindromul funcţional specific (gastrinom, vipom, somatostatinom, insulinom etc.)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucţie intestinală, sindrom Cushing, acromegalie etc.)

3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56, etc **şi** indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE şi permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie şi cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecţionate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice şi NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare şi/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A şi/sau serotonină şi/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificaţie clinică susţin diagnosticul de TNE funcţională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susţin diagnosticul în cazurile respective.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagonişti de receptori H2; insuficienţă renală; HTA; insuficienţă cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidenţiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducţională în boala avansată/metastatică;

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablaţie prin radiofrecvenţă (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 şi G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcţionale sau nefuncţionale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanţ imagistic de urmărire, se constată creşterea tumorii, apariţia recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicaţie de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/- oxaliplatin/irinotecan etc.)

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase şi cerebrale;

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC şi Luteţiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

PROTOCOL DE TRATAMENT

I. Principii

1. Rezecţia chirurgicală radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor este indicaţia primară, utilă în orice moment al evoluţiei bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferenţiate, anaplazice, dar şi pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni şi progresia tumorală.

Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 şi G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creştere a supravieţuirii fără progresie la pacienţii cu NET pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creştere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienţii incluşi în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are şi efect antitumoral.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referinţă.

5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A+/- sinaptofizină, +/- NSE+/- marker specific pentru TNE pancreatice funcţionale şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncţionale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 şi un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng şi rect), la pacienţii adulţi cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezenţa elementelor clinice de sindrom carcinoid şi unul dintre markerii serici crescuţi (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferenţiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiţia să fie însoţită de elemente clinice de sindrom carcinoid şi confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezenţa receptorilor de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumorile neuroendocrine diferenţiate, funcţionale, cu secreţii hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină etc.) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcţie de hormonul secretat şi imunohistochimia specifică) vor necesita şi o corecţie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstraţi în masa tumorală.

Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină: unul din următoarele criterii combinate sau unice

a. 1 + 2 sau 1 + 3 sau 1 + 6

b. 4
c. 5
III. Criterii de urmărire terapeutică
a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom funcţional
b. markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA sau specific
c. evaluarea răspunsului tumoral (imagistic)
Prima evaluare se efectuează după 3 - 6 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c).
Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3-6 luni (a + b).
Rezultatele evaluării:
• ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
• scăderea concentraţiilor plasmatice ale markerilor hormonali
• stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menţinerea aceleiaşi doze.**
În caz contrar se recomandă creşterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.
IV. Posologie
1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creşterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).
• Pentru tratamentul pacienţilor cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcţionale gastroentero-pancreactice (RCP Octreotid LAR) doza iniţială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.
2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluţie injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conţine acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza iniţială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.
Ţinând cont de variabilitatea sensibilităţii tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecţii test de analogi de somatostatină cu acţiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreţii tumorale) şi toleranţă.
Doza iniţială este de o injecţie de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.
În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică medicală, gastroenterologică, endocrinologică sau oncologică şi schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)
Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.
V. Monitorizarea tratamentului
Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Naţional de Tumori Endocrine de la Institutul Naţional de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătăţii, din momentul în care acesta va deveni funcţional.
Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:
• după trei-şase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
• dacă se menţine controlul terapeutic, cel puţin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul şi doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament

• dacă preparatul şi doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creşterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

• progresia bolii, evidenţiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absenţa simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

• apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor

• lipsa de complianţă la tratament şi monitorizare

• decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi şi/sau oncologi şi/sau gastroenterologi."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9, cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC, CU MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: Sofosbuvirum + Ledipasvirum (Harvoni)

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum (Viekirax) + Dasabuvirum (Exviera);

I. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA MODERATĂ (F0 - F2)

1. Criterii de includere

a) Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1 şi F2

b) Pacienţi care au fost în tratament antiviral anterior (experimentaţi) cu pegInterferon + Ribavirină - cu fibroza F0, F1 şi F2

c) Pacienţi cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase)

d) Pacienţi cu coinfecţie sau infecţie ocultă VHB-VHC - Pacienţii cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

e) Pacienţi cu HCC tratat curativ (ablaţie, rezecţie, TACE/TARE) vor primi tratament antiviral la minimum 6 luni post-tratament, şi va fi precedat de o examinare CT sau IRM dinamica cu contrast de înaltă calitate pentru excluderea recidivei tumorale

f) Pacienţi cu afecţiuni maligne extrahepatice trataţi curativ în stadii precoce, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.

g) Pacienţii cu neoplazii hematologice: tratamentul antiviral poate fi indicat la pacienţii cu neoplazii hematologice, cu excepţia celor pentru care prognosticul de supravieţuire este limitat (sub 3 ani). Monitorizarea se va face în comun de medicul prescriptor cu medicul hematolog curant.

h) Pacienţi cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, cu fibroză F0, F1 sau F2, la care durata estimată de viaţă este peste 1 an de la transplant. Monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea posttransplant.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*) sau

- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau

- Fibromax sau
- PBH

_____

*) În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode.

Vor fi luate în considerare şi determinările anterioare sau curente care arată absenţa fibrozei F0 sau existenţa fibrozei F1 sau F2 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecţie ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC.

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST)

e) Hemograma

f) Creatinina serică;

g) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)

h) genotiparea - va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B.

i) ecografie abdominală.

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a) Afecţiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potenţial curativ

b) Contraindicaţiile medicamentoase: cu impact asupra citocromului P-450: carbamazepină, fenitoină etc.

c) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax + Exviera

4. Tratament cu una dintre următoarele opţiuni-posologie:

1. **Harvoni**: 1 cpr pe zi cu sau fără alimente

sau

2. **Viekirax:** 2 cpr dimineaţa + Exviera -1 cpr. dimineaţa şi 1 cpr seara, cu alimente

5. Durata tratamentului:

a) Pacienţii naivi.

• 8 săptămâni pentru Harvoni genotip 1b, 1a, 4.

• 8 săptămâni pentru combinaţia Viekirax + Exviera, genotip 1b.

b) Pacienţii experimentaţi:

• 12 săptămâni pentru Harvoni genotip 1b, 1a, 4

• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera genotip 1b

• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera + Ribavirina genotip 1a

• 12 săptămâni pentru Viekirax + Ribavirina genotip 4

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs şi DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eşec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş, Suceava, Vâlcea şi CASA OPSNAJ.

II. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ F3 SAU F4 (CIROZĂ COMPENSATĂ - scor Child-Pugh A)

1. Criterii de includere

a) Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroza F3 sau F4 (ciroză compensată Child-Pugh A).

b) Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg interferon + Ribavirină) cu fibroza F3 sau F4 (ciroză compensată Child-Pugh A).

c) Pacienţii cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase).

d) Pacienţii cu coinfecţie sau infecţie ocultă VHC-VHB, - Pacienţii cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

e) Pacienţii cu hepatocarcinom (HCC) pot fi trataţi dacă au indicaţie de transplant hepatic sau dacă HCC a fost tratat prin rezecţie sau ablaţie sau TACE şi nu sunt semne de recurenţă (CT/IRM cu substanţă de contrast) la 6 luni de la procedură.

f) Pacienţi cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, cu fibroză F3, sau F4 (ciroză compensată Child-Pugh A), la care durata estimată de viaţă este peste 1 an de la transplant. Monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

g) Pacienţi cu afecţiuni maligne extrahepatice trataţi curativ în stadii precoce, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.

h) Pacienţii cu neoplazii hematologice: tratamentul antiviral poate fi indicat la pacienţii cu neoplazii hematologice, cu excepţia celor pentru care prognosticul de supravieţuire este limitat (sub 3 ani). Monitorizarea se va face în comun de medicul prescriptor cu medicul hematolog curant.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*) sau
- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
- Fibromax sau
- PBH

Vor fi luate în considerare şi determinările anterioare sau curente care arată existenţa fibrozei F3 sau F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic, imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

b) ARN-VHC (peste limita de detecţie ≥ 15 UI/ml) - indiferent de valoare.

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
e) Hemograma
f) Albumina serică
g) Bilirubina
h) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
j) Creatinina serică - (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea şi evaluarea contraindicaţiilor din punct de vedere al specialităţii respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
n) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).
o) genotiparea va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B

---

*) În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode.

Notă: investigaţiile de la pct. f) - j) şi l) sunt necesare doar la pacienţii cu fibroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcţiei renale, a riscului de sângerare variceală sau excluderea HCC.

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a) Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonita bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
b) Cancerele hepatice tratate prin rezecţie, ablaţie, TACE la mai puţin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
c) Afecţiuni maligne extrahepatice (excepţie situaţiile particulare prezentate la indicaţii)
d) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax + Exviera

4. Tratament cu una dintre următoarele opţiuni-posologie:

1. **Harvoni**: 1 cpr pe zi cu sau fără alimente

Sau

2. **Viekirax 2** cpr dimineaţa + **Exviera** - 1 cpr. dimineaţa şi 1 cpr seara, cu alimente

5. Durata tratamentului:

a) pacienţii naivi, fără ciroză hepatică,
• 8 săptămâni pentru Harvoni, genotip 1b, 1a, 4
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera genotip 1b
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera + Ribavirina, genotip 1a
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Ribavirina, genotip 4
b) Pacienţii naivi, cu ciroză hepatică compensată Child A
• 12 săptămâni pentru Harvoni ± Ribavirina*), genotip 1a, 1b, 4
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera, genotip 1b

• 24 săptămâni pentru Viekirax + Exviera + Ribavirina, genotip 1a
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Ribavirina, genotip 4
c) pacienţii experimentaţi, fără ciroză hepatică
• 12 săptămâni pentru Harvoni, genotip 1b, 1a, 4
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera, genotip 1b
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera + Ribavirina, genotip 1a
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Ribavirina, genotip 4
d) pacienţi experimentaţi cu ciroză hepatică compensată Child A
• 12 săptămâni pentru Harvoni ± Ribavirina*), genotip 1b, 1a, 4
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Exviera, genotip 1b
• 24 săptămâni pentru Viekirax + Exviera + Ribavirina, genotip 1a
• 12 săptămâni pentru Viekirax + Ribavirina, genotip 4

Notă: *) Medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei în schema terapeutică pentru fiecare pacient în parte.

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs şi DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

Viremia cantitativă **(RVS-12)**: ARN VHC

Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluaţi ulterior la fiecare 6 luni biochimic şi ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS şi HCC deşi mai redus, se menţine)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susţinut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eşec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecţie, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş, Suceava, Vâlcea şi CASA OPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A. Pacienţii cu insuficienţă renală cronică (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m^2, creatinina mai mare de 2 mg/dL), aflaţi în dializă cu fibroză F0-F3 sau ciroză compensată Child A

1. **Evaluare preterapeutică** - conform pct. 2 de la cap. I sau pct. 2 de la cap. II
2. **Tratament posologie: Viekirax 2** cpr dimineaţa + **Exviera - 1** cpr. dimineaţa şi 1 cpr seara, cu alimente
3. **Durata tratamentului:** 12 săptămâni
4. **Monitorizarea tratamentului**

Se va face în colaborare cu medicii specialişti nefrologi, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase potenţiale.

La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Viremia cantitativă **(RVS-12)**: ARN VHC

Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluaţi la fiecare 6 luni biochimic, ecografic, endoscopic (riscul de decompensare, de HDS şi HCC deşi mai redus, se menţine.

5. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns viral susţinut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) Eşec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

6. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş, Suceava, Vâlcea şi CASA OPSNAJ în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidenţă pacientul.

B. Pacienţii post transplant hepatic HCV-pozitivi cu fibroză F0-F3 sau ciroză compensată Child A, la care durata estimată de viaţă se apreciază că este mai mare de 1 an

1. Evaluare preterapeutică - conform pct. 2 de la cap. I sau pct. 2 de la cap. II

2. Criterii de excludere/Contraindicaţii

a) Pacienţii cu insuficienţă renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m^2, Creatinină serică > 2 mg/dL) pentru Harvoni

b) Pacienţii a căror durată estimată de viaţă se apreciază că va fi mai mică de 1 an.

c) Afecţiuni maligne extrahepatice în evoluţie

d) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax + Exviera

e) Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte

3. Posologie-durata tratamentului:

• **Harvoni** (sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg) 1 cpr/zi + Ribavirina 1000 mg sau 1200 mg în funcţie de greutatea corporală. Durata tratamentului este de **12 săptămâni** - pentru pacienţii cu Hepatită cronică (F0-F3) sau ciroză compensată Child A

- La pacienţii la care valorile hemoglobinei scad sub tratament sub 10 g/dl se reduce doza de ribavirină în trepte cu 200 mg la 2 săptămâni. Dacă Hg scade sub 8,5 g/dl în ciuda reducerii treptate a dozelor **se întrerupe administrarea Ribavirinei**. Durata tratamentului este de **12 săptămâni**

- La pacienţii cu intoleranţă la Ribavirină, la cei cu hemoglobina ≤ 10 g/dl la începutul terapiei - tratamentul se face fără Ribavirină. Durata tratamentului este de **12 săptămâni**.

• **Viekirax** 2 cpr dimineaţa + **Exviera** - 1 cpr. dimineaţa şi 1 cpr. seara, cu alimente + Ribavirina 1000 mg sau 1200 mg în funcţie de greutatea corporală (se începe cu Ribavirina 600 mg/zi şi dozele se cresc treptat în funcţie de toleranţa pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului). Durata tratamentului este **de 24 săptămâni** - pentru pacienţii cu Hepatită cronică (F0-F3) sau ciroză compensată Child A

4. Monitorizarea pacienţilor:

După obţinerea răspunsului terapeutic virusologic - pacienţii vor fi monitorizaţi în centrele de transplant conform protocoalelor specifice pacienţilor transplantaţi.

5. Criterii de evaluarea a răspunsului la tratament

a) Răspuns viral susţinut (RVS-12): -

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) Eşec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

6. Medicii prescriptori:

Medicii din specialitatea gastroenterologie din centrele în care se face monitorizarea post-transplant.

IV. PACIENŢI ADOLESCENŢI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ŞI < 18 ANI, CU FIBROZĂ F0-F3 + PACIENŢI CU CIROZĂ COMPENSATĂ F4 (SCOR CHILD-PUGH A), NAIVI SAU EXPERIMENTAŢI LA TRATAMENTUL CU INTERFERON

1. Criterii de includere

a) Pacienţii naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirină), cu hepatită cronică cu fibroză F0-F3 sau cu ciroză compensată (Child A), cu greutate peste 35 kg

b) Pacienţii experimentaţi (care au fost în tratament antiviral anterior cu peg-interferon asociat cu ribavirină), cu hepatită cronică cu fibroză F0-F3 sau cu ciroză compensată (Child A), cu greutate peste 35 kg

c) Pacienţi cu coinfecţie sau infecţie ocultă VHB-VHC - Pacienţii cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, şi cu criteriile îndeplinite pentru terapia VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin Fibroscan sau Fibromax sau puncţie biopsie hepatică. Vor fi luate în considerare şi determinările anterioare sau curente de evaluare a fibrozei nu mai vechi de 2 ani. Gradul de fibroză trebuie cunoscut pentru a determina perioada de urmărire a pacientului şi durata tratamentului antiviral. Puncţia biopsie hepatică nu este indicată de rutina la copil, ci trebuie efectuată în funcţie de particularitatea cazului

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC - indiferent de valoare (ARN VHC peste limita de detecţie ≥ 15 UI/ml)

c) Anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice

e) Hemograma

f) Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);

g) Analize în baza cărora se evaluează scorul Child-Pugh la pacienţii cu fibroză F4 (bilirubina, albumina, timp protrombina, INR)

h) Genotiparea - va fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B

i) Ecografia abdominală

j) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului sau http//www.hepdruginteractions.org).

k) Alfa-fetoproteina; (la nivel seric al AFP > 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM de abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului)

l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)

m) Evaluarea afecţiunilor asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) pentru stabilirea contraindicaţiilor din punct de vedere al specialităţii respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

3. Criterii de excludere

a) Ciroza decompensată (ascita, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonita bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte

b) Afecţiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potenţial curativ

c) Contraindicaţiile medicamentoase: cu impact asupra citocromului P-450 (carbamazepină, fenitoină etc.)

d) Contraindicaţiile medicamentoase specifice: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului

e) Pacienţii cu cancere hepatice şi extrahepatice incurabile, cu durata de supravieţuire < 1 an

f) Pacienţii cu transplant hepatic cu durata de supravieţuire < 1 an

g) Pacienţii cu vârste < 12 ani

h) Pacienţii cu insuficienţă renală cronică (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m^2, creatinina mai mare de 2 mg/dL), aflaţi în dializă.

4. Tratament COMBINAŢII (LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR) - Harvoni 1 cp/zi

5. Durata tratamentului:

a) 8 săptămâni pentru pacienţii cu fibroză F0-F3 naivi la interferon, fără complicaţii şi comorbidităţi, genotip 1B

b) 12 săptămâni pentru:

- pacienţii cu fibroză F0-F3 experimentaţi la interferon, pacienţii cu ciroză hepatică compensată scor Child-Pugh A naivi sau experimentaţi la interferon, genotip 1B
- pacienţii cu genotip 1A, 4, 5 sau 6, F0-F3 sau ciroză hepatică compensată F4 grad de fibroză, naivi sau experimentaţi la tratamentul cu interferon
- pacienţii infectaţi VHC genotip 1A, 1B, 4, 5 sau 6, posttransplant hepatic

6. Monitorizarea tratamentului

a) În timpul tratamentului: Pacienţii cu infecţie ocultă cu VHB (Ag HBs negativ, AcHBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, se va repeta AgHBs şi ADN-VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB.

b) La terminarea tratamentului: transaminazele serice, hemograma. La pacienţii cu ciroză hepatică (Fibroza F4): bilirubina, albumina, timp protrombina, INR pentru evaluarea scorului Child-Pugh

c) La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului: viremia cantitativă (RVS-12): ARN-VHC

d) În cazul pacienţilor cu ciroză compensată Child A se recomandă determinarea ALT, AST, albumina, INR, alfa-fetoproteina serică şi evaluarea ecografică hepatică la interval de 6 luni, pentru aprecierea riscului de decompensare şi supravegherea hepatocarcinomului. Se recomandă efectuarea endoscopiei digestive superioare la momentul iniţial şi apoi la fiecare 3 ani în cazul eşecului terapeutic pentru aprecierea riscului de hemoragie digestivă.

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susţinut (RVS-12): ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii pediatri cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii gastroenterologi pediatri şi medicii din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CASA OPSNAJ.

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 în care medicii specialişti şi primari neurologi 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 Comisia de Neurologie a 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, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, având deci implicaţii socio-economice semnificative dar şi **determinând** o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi. 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.

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, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă 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 pneumoftiziologie; 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 pneumoftiziolog), 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.

([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.

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.

Clase de medicamente

• **<u>Interferon beta 1b</u>** (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: 8 milioane UI/doză, 1 dată la 2 zile, subcutanat.

• **<u>Interferon beta 1a</u> 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);

Doze şi mod de administrare: 30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

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.

Doze şi mod de administrare:

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienţii între 12 şi 18 ani, se va administra doar în doză de 22 micrograme s.c. de 3 ori pe săptămână.

• **<u>Glatiramer acetat</u>**

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.

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.

Observaţii:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta 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.

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 micrograme/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

• **<u>Teriflunomidum</u>**

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;

Doză şi mod de administrare: 14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

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.

Pentru procedura de eliminare accelerată:

- 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).

Doze şi mod de administrare: 300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

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 doua perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la 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.

Indicaţie terapeutică

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la pacienţi adulţi:

- cu activitate intensă a bolii în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii.

Doza recomandată

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

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.

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 $\geq 0,8 \times 10^9$/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 $< 0,5 \times 10^9$/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 $< 0,5 \times 10^9$/l) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

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. • 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. • 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. • 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**	**La 120 zile post**

					tratament	**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 nsuffici nsuffi 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 nsuffici justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau nsufficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului.	X				

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 şi creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcţiei tiroidiene:		x"

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11, cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM1**

I. INTRODUCERE

I.1. **Definiţia afecţiunii**. Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele şi ţesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranţei la "self " şi producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari şi anticorpii antifosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare şi tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacţiunea dintre *factorii de mediu* (radiaţiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu *factorii hormonali* (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului şi metaboliţilor intermediari) şi *factorii imunologici* (creşterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficienţa înnăscută sau dobândită a unor fracţiuni de complement cum este C1q), pe un *teren genetic* predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) şi clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea şi supravieţuirea limfocitelor B autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare şi tisulare caracteristice bolii.

I.2. **Prognostic terapeutic**. Tratamentul în LES a contribuit la o creştere importantă a ratei de supravieţuire a pacienţilor cu această suferinţă şi, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absenţa tratamentului, majoritatea pacienţilor decedau din cauza activităţii bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecţii sau neoplazii. Totuşi, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienţilor cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare faţă de populaţia generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienţi, pe când o proporţie crescută de pacienţi (55 - 70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistenţa activităţii bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă şi corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creşterea morbidităţii şi mortalităţii, dar şi în productivitate scăzută, alterarea calităţii vieţii şi costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienţii cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenţei puseelor de activitate a bolii şi pentru a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ şi insuficienţe pluri-viscerale.

I.3. **Diagnosticul LES**. Medicul de specialitate stabileşte diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească şi criteriile de clasificare SLICC ("Systemic Lupus International Collaborating Clinics") din 2012, prezentate în Tabelul 1. De menţionat faptul că aceste criterii sunt cumulative şi nu necesită să fie prezente simultan. Îndeplinirea criteriilor de clasificare SLICC necesită:

a) fie îndeplinirea a cel puţin 4 criterii SLICC (cu cel puţin 1 criteriu clinic şi cel puţin 1 criteriu imunologic),

b) fie documentarea nefritei lupice prin biopsie renală la un pacient cu anticorpi antinucleari (ANA) sau anticorpi anti-ANDdc pozitivi.

Tabel 1. Criteriile de clasificare SLICC pentru LES

criterii clinice	*criterii imunologice*
1. lupus cutanat acut, incluzând rash malar (nu luaţi în considerare dacă este malar discoid), lupus bulos, varianta de necroliză epidermică toxică, rash maculo-papular, rash de fotosensibilitate (în absenţa dermatomiozitei) SAU lupus cutanat subacut (leziuni psoriaziforme ne-indurate şi/sau leziuni policiclice anulare care se vindecă fără cicatrice, deşi ocazional cu depigmentare sau teleangiectazii post-inflamatoare). **2.** lupus cutanat cronic, incluzând: rash discoid clasic (fie localizat - deasupra gâtului sau generalizat - deasupra şi dedesubtul gâtului), lupus hipertrofic (verucos), paniculita lupică (profundus), lupus mucosal, lupus eritematos tumidus, lupus chillblains, overlap lupus discoid cu lichen plan. **3.** ulcere orale (palat bucal, limbă) SAU ulcere nazale (în absenţa altor cauze cum sunt vasculita, boala Behçet, boală intestinală inflamatoare, artrita reactivă, alimente acide şi infecţii - de exemplu cu herpesvirusuri). **4.** alopecia necicatrizantă: subţierea difuză sau fragilitatea părului cu fire de păr vizibil rupte, (în absenţa altor cauze cum sunt alopecia areata, medicamentele, deficienţa de fier şi alopecia androgenică). **5.** sinovita a cel puţin 2 articulaţii (caracterizată clinic prin tumefacţie sau lichid intra-articular) SAU artralgii în cel puţin 2 articulaţii cu redoare matinală de cel puţin 30 minute. **6.** serozita: pleurezie tipică pentru mai mult de o zi SAU lichid pleural SAU frecătură pleurală SAU durere pericardică tipică (durere la clinostatism ameliorată în ortostatism) pentru mai mult de o zi SAU lichid pericardic SAU frecătură pericardică SAU pericardită pe electrocardiogramă (în absenţa altor cauze cum sunt infecţiile, uremia, sindromul Dressler). **7.** afectare renală: raport proteine-creatinină în urină (SAU proteinurie pe 24 de ore) reprezentând 500 mg/24 ore SAU cilindri hematici. **8.** afectare neurologică: crize epileptice, psihoză, mononevrita multiplex (în absenţa altor cauze cum sunt vasculita primară), mielita, neuropatii periferice sau craniene (în absenţa altor cauze cunoscute cum sunt vasculitele primare, infecţiile, diabetul zaharat), stări confuzionale acute (în absenţa altor cauze cunoscute incluzând toxice/metabolice, uremia, medicamentele). **9.** anemia hemolitică **10.** leucopenia (< 4000/mm^3 cel puţin o dată, în absenţa altor cauze cum sunt sindromul Felty, medicamente, hipertensiunea portală) SAU limfopenia (< 1000/mm^3 cel puţin o dată, în absenţa altor cauze cum sunt glucocorticoizii, medicamentele, infecţiile). **11.** trombocitopenia (< 100000/mm^3 cel puţin o dată, în absenţa	**1.** ANA pozitivi peste valoarea de referinţă a laboratorului **2.** ac. anti-ADNdc pozitivi peste valoarea de referinţă a laboratorului sau dublul intervalului de referinţă dacă sunt testaţi prin ELISA. **3.** ac. anti-Sm pozitivi. **4.** ac. anti-fosfolipidici pozitivi - oricare dintre următorii: anticoagulant lupic pozitiv; test "rapid plasma reagin" (RPR) fals pozitiv; titru mediu sau crescut de ac. anti-cardiolipină (IgA, IgG, IgM); ac. anti-β2 glicoproteină I pozitivi (IgA, IgG, IgM). **5.** complement scăzut: C3 scăzut sau C4 scăzut sau CH50 scăzut. **6.** test Coombs direct pozitiv, în absenţa anemiei hemolitice.

altor cauze cum sunt medicamentele, hipertensiunea portală, purpura trombotică trombocitopenică).

ANA - anticorpi antinucleari; ADNdc - acid dezoxiribonucleic dublu catenar; ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay: LES - lupus eritematos sistemic; SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activităţii bolii, criterii de includere/excludere şi schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab.

II.1. **Tratamentul LES**. Tratamentul pacienţilor cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii şi astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicităţii medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcţie de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinţei, de prezenţa leziunilor de organ, de asocierea comorbidităţilor şi complicaţiilor legate de boală şi de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale şi terapii medicamentoase. Pentru pacienţii pediatrici cu LES diagnosticul şi evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele şi schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienţi; interpretarea testelor de laborator va ţine cont de valorile normale ajustate funcţie de vârstă.

II.1.1. *Măsuri generale*:

- evitarea expunerii la radiaţii ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecţie solară de peste 30;
- evitarea creşterii fotosensibilităţii prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetracicline, chinolone);
- dietă echilibrată cu restricţii adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglucidică etc.);
- prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ţinta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ţinta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunţarea la fumat;
- prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat ≤ 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunţarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonaţi când doza de glucocorticoizi depăşeşte 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;
- prevenirea infecţiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienţii cu vegetaţii, profilaxia infecţiei cu *Pneumocystis jirovecii* la pacienţii în tratament cu ciclofosfamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;
- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală şi anti-hepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) şi vaccinare antipneumococică (pacienţii cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcţional şi deficitului de complement); este contraindicată la aceşti pacienţi imunizarea cu vaccinuri vii;
- sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boală minim reziduală până la concepţie;
- prevenirea progresiei către insuficienţă renală a pacienţilor cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanţilor de angiotensină;
- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. *Terapie farmacologică*

a) *Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES*:

- **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar şi în reducerea inflamaţiei. Se administrează de obicei oral în doze mici (0,25 mg/kg corp echivalent prednison), medii (0,5 mg/kg corp echivalent prednison) sau mari (1 - 2 mg/kg corp echivalent prednison, maxim 60 mg/zi la pacienţii pediatrici) în funcţie de afectarea de organ. În formele severe se poate utiliza şi pulsterapia intravenoasă cu

metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activităţii bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puţin 4 - 6 săptămâni. Deşi dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunţarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil, pacienţii rămânând pe doze de 5 - 10 mg/zi prednison sau echivalent, cu riscul de a asocia noi comorbidităţi: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenţie particulară trebuie acordată riscului de reacţii adverse după corticoterapie la pacienţii cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creştere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele şi duratele de tratament cele mai mici posibil.

- **imunomodulatoarele**:
  - **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilităţii şi al manifestărilor constituţionale, iar în momentul de faţă reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariţie a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile şi cresc supravieţuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200 - 400 mg/zi (5 - 7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienţii pediatrici cu LES doza nu va depăşi 5 mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6 - 12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranţa digestivă ş.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).
  - **dapsona** (utilizată doar la adulţi) în doză de 100 - 200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.

- **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permiţând reducerea activităţii puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare şi scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau corticorezistente.
  - **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500 - 1000 mg) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depăşi dozele recomandate la adulţi). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, aşa numitul protocol NIH ("National Institute of Health"), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m^2 suprafaţă corporală, în cazurile de LES pediatric se începe cu 500 mg/m^2 suprafaţă corporală, cu posibila creştere funcţie de toleranţă), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidenţa crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană şi riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului "Euro-Lupus Nephritis Trial" cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menţinerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecţii, greaţă şi vărsături, cistită hemoragică, leucopenie şi toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greaţa şi voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidenţa cistitei hemoragice. Pacienţii trataţi cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiţi să se hidrateze corespunzător (1500 - 2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecţii asociat

ciclofosfamidei nu este influenţat de calea de administrare. Pacienţii trebuie testaţi de tuberculoză, hepatite virale B şi C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală şi riscul de cancer. Sunt disponibile puţine date referitor la păstrarea funcţiei ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agonişti de GnRH ("gonadotropin-releasing hormone"). O relaţie pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă şi neoplazia de col uterin intraepitelială a fost raportată la pacienţii cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se ţină seama sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): constituţionale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficienţă gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardiopulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreţie inadecvată de hormon antidiurectic (Erată G&G: antidiuretic)).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenţie sau după puls-terapia cu ciclofosfamidă. Dozele uzuale sunt de 1 - 2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor creşte progresiv (cu 25 - 50 mg/săptămână), doza maximă nedepăşind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranţa digestivă; toxicitate hepatică (creşteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacţii pancreatice; supresie medulară cu creşterea riscului de infecţii; creşterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcţie de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficienţă renală acută, pancreatită, hepatită şi anemie severă.
- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenţie sau după terapie cu ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1 - 3 g/zi oral iar la copii, 10 mg/kg sau 600 mg/m^2 de două ori pe zi oral (maxim 1.5 g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menţionat (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greaţă, vărsături, stomatite); leucopenie cu creşterea riscului de infecţii.
- **ciclosporina A** acţionează prin inhibarea activităţii limfocitelor T, fiind folosită de elecţie pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5 - 5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depăşi dozele recomandate la adulţi. Efectul imunosupresor se instalează după 2 - 3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).
- **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor uşoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10 - 20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric 10 - 15 mg/m^2/săptămână, (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **leflunomida** (utilizată doar la adulţi) în doza uzuală de 10 - 20 mg/zi are aceleaşi indicaţii cu metotrexatul, deşi există foarte puţine studii efectuate (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **tratamentul simptomatic:**
- **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) sunt indicate în formele uşoare, ce nu pun în pericol viaţa pacientului, aşa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor uşoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce priveşte alte clase de AINS, merită menţionat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul creşte fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în

cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstiţială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferenţierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- în funcţie de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) *Terapii medicamentoase biologice în LES*

Belimumab (DCI: Belimumabum) este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcţionat împotriva formei solubile a sBLyS ("soluble B lymphocyte stimulator"), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafaţa limfocitului B, cu alterarea funcţiei şi supravieţuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienţii adulţi sau copii în vârsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

II.2. **Evaluarea activităţii bolii**

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab şi se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI ("Safety of Estrogens în Lupus National Assessement - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index" - Tabel 2). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu şi variază între 0 - 105, cu următoarea semnificaţie:

- 0: remisiune completă;
- 1 - 5: activitate uşoară;
- 6 - 10: activitate moderată;
- 11 - 19: activitate intensă;
- > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES ("flare"), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI ("Safety of Estrogens în Lupus National Assessement Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index") prezentat în Tabelul 3. Acest indice necesită şi evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activităţii bolii, medicul de specialitate utilizează PGA ("Physician Global Assessement"), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absenţa bolii; 1 reprezintă boală cu activitate medie; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

Figura 1. Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:

0	1	2	3
absentă	uşoară	moderată	Severă

Instrucţiuni: în funcţie de opinia dumneavoastră, bifaţi nivelul activităţii bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsuraţi de la 0 până la marcajul dumneavoastră şi împărţiţi această valoare la 4.

Tabel 2. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

	Definiţie	*scor*
crize epileptice	debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecţii, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare.	
psihoză	afectarea capacităţii de a funcţiona în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepţia realităţii. Include: halucinaţii, incoerenţă, asociaţii marcat imprecise, conţinut sărăcit al gândirii, gândire marcat ilogică, comportament bizar, catatonic sau dezorganizat. Se exclud uremia şi medicamentele.	8
sindrom organic cerebral	funcţie mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei şi a altor funcţii intelectuale, cu debut rapid şi caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conştienţă cu reducerea capacităţii de concentrare şi incapacitatea de susţinere a atenţiei la mediu, plus cel puţin 2 din următoarele: tulburare a percepţiei, vorbire incoerentă, insomnia sau somnolenţă diurnă, creşterea sau descreşterea activităţii psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecţii şi medicamentele.	8
afectare vizuală	modificări oculare şi retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea arterială, medicamentele şi infecţiile.	8
afectarea nervilor cranieni	neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii.	8
cefalee lupică	cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee.	8
cerebrovascular	accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza şi hipertensiunea arterială.	8
vasculită	ulceraţie, gangrenă, noduli dureroşi ai degetelor, infarct periunghial, hemoragie subunghială "în aşchie" SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.	8
artrită	cel puţin 2 articulaţii cu durere şi semne de inflamaţie (durere la examinare, tumefacţie sau lichid articular).	4
miozită	durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară.	4
cilindri urinari	cilindri hematici, granulari sau eritrocitari.	4
hematurie	> 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecţiile, alte cauze.	4
proteinurie	> 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creştere recentă cu 0,5/24 de ore.	4
piurie	> 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecţia.	4
rash	rash lupic inflamator, nou apărut sau recurent.	2
alopecie	cădere curentă a părului, anormală, localizată sau difuză.	2
ulcere mucoase	ulcere nazale sau orale, nou apărute sau recurente	2
pleurezie	durere toracică pleuritică clasică şi severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală.	2
pericardită	durere pericardică clasică şi severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică.	2
complement scăzut	scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referinţă al laboratorului	2
creşterea legării ADN	> 25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referinţă al laboratorului prin ELISA	2

febră	> 38° C în absenţa infecţiei.	1
trombocitopenie	< 100000/mm^3	1
leucopenie	< 3000/mm^3 în absenţa unor cauze medicamentoase.	1

Tabel 3. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

Puseu de boală uşor sau moderat	**Puseu de boală sever**
= creşterea SLEDAI cu > 3 puncte	creşterea SLEDAI cu > 12 puncte
apariţie nouă sau agravare: lupus cutanat (discoid, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos); ulcere nazo-faringiene; pleurită; pericardită; artrită; febră în cadrul bolii.	apariţie nouă sau agravare: neuro-lupus vasculită nefrită miozită trombocite < 60000/mm^3 anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL; manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison.
creşterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison	tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison
adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES
creşterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5	creşterea PGA cu > 2,5

II.3. Tratamentul cu belimumab

II.3.1. Criterii de includere a pacienţilor cu LES în tratamentul cu belimumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienţi adulţi; vârsta între 5 şi 18 ani pentru pacienţi pediatrici
2. diagnostic cert de LES care îndeplineşte criteriile de clasificare SLICC;
3. LES cu activitate intensă (SELENA-SLEDAI ≥ 10, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicaţia de belimumab, cu cel puţin unul dintre următoarele medicamente (cu excepţia cazurilor de intoleranţă sau reacţii adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferenţiat, în funcţie de forma de manifestare şi de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicaţia de belimumab);
- azatioprină 1 - 2,5 mg/kg corp/zi;
- micofenolat mofetil 1 - 3 g/zi;
- ciclosporina A 2,5 - 5 mg/kg corp/zi;
- metotrexat 15 - 20 mg/săptămână;
- leflunomida 10 - 20 mg/zi;

- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5 - 1 g/puls) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puţin 10 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar în cazurile indicate, la care dozele se ajustează corespunzător).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab):

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);
- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referinţă a laboratorului (evaluări efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

7. Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA) de cel puţin 2 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

II.3.2. Contraindicaţii şi criterii de excludere din tratamentul cu belimumab

1. LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 1,5 g/24 de ore şi/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).

2. LES cu afectare neurologică severă curentă.

3. LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

4. LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

5. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste, hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.

6. pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

7. pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

8. hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.

9. sarcina şi alăptarea.

10. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.

11. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.

12. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

13. orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului;

14. atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauţie dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.

15. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.

16. pierderea calităţii de asigurat.

17. pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obţinut la prima evaluare şi nu există reacţii adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab este necesară îndeplinirea simultană la fiecare 24 săptămâni a următoarelor criterii:

1. scăderea SELENA-SLEDAI cu cel puţin 4 puncte faţă de iniţiere.

2. reducerea necesarului de glucocorticoizi cu cel puţin 50% faţă de doza iniţială dinaintea începerii tratamentului cu belimumab.

3. reducerea evaluării activităţii bolii de către medic (PGA) cu cel puţin o unitate faţă de iniţiere.

4. absenţa puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul cu belimumab se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacţii adverse severe la belimumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicaţiile faţă de tratamentul cu belimumab.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

II.3.4. Screeningul anterior iniţierii terapiei cu belimumab

Deşi nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B şi C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) şi C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab.

II.3.5. Administrarea tratamentului cu belimumab

- Tratamentul cu belimumab trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic calificat cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea LES, care lucrează într-o secţie/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările şi personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.
- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră şi trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicaţia, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.
- Administrarea belimumab poate conduce la reacţii de hipersensibilitate severe care pot pune viaţa în pericol şi la reacţii cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacţiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în consideraţie la fiecare administrare. Pacienţii cu antecedente de alergii sau reacţii de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacţii de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecţioase, pediatrie sau medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune 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 clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice 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:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de LES, care îndeplineşte criteriile SLICC (2012);
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament);
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- evaluarea activităţii bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA);

- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului cu belimumab (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice cu belimumab 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 cu belimumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleaşi reguli ca pentru medicul care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu belimumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu părintele sau reprezentantul legal) 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 (pentru cazurile de LES pediatric părintele sau reprezentantul legal) să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului (pentru cazurile de LES pediatric părintelui sau reprezentantului legal) 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 (pentru cazurile de LES pediatric de către părinte sau reprezentantul legal). 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."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12, cod (L014AE): FIBROZĂ PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Indicaţii terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulţi.

Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (anexa 2) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (anexa 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstiţială uzuală probabilă dacă în urma discuţiei în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluţie spre agravare a parametrilor funcţionali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

Criterii de includere, în tratamentul cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult (> 40 ani şi < 60 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile

2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

3. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

4. Evaluare funcţională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forţată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 şi 79% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult (> 40 ani şi < 60 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică uşoară sau moderată

2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni

3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

4. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

5. Evaluare funcţională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forţată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 şi 90% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia

2. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

3. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi

2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)

4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicaţiei antifibrotice se va face ţinând seama de forma de boală, criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la iniţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg

de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi.

Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la iniţierea tratamentului. Zilele 1 - 7: o capsulă/compr. film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8 - 14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obţine şi prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă).

Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacţiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema iniţială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări

Monitorizarea tratamentului

Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcţional respirator cel puţin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)
- Imagistic cel puţin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri sub 3 mm)

Oprirea tratamentului cu medicaţie antifibrotică:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigaţiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicaţii:

a) contraindicaţii utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic - Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforaţia gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauţii:

Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung

Se opreşte înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare - Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.

b) contraindicaţii utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi
- Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N şi fosfataza alcalină > x 2,5 N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat de medicul pneumolog curant şi poate fi continuat şi de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalităţi de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fişa pacientului tratat cu medicaţie antifibrotică.

Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică

• Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
• Leziunile predomină subpleural şi bazal (deşi pot exista leziuni şi la nivelul lobilor superiori)
• Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural
• Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) probabilă

• Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural şi bazal
• Prezenţa unor bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
• Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP)

• Predominanţa subpleurală şi bazală
• Opacităţi de tip reticular de mică amploare
• Opacităţi de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
• Caracteristicile CT şi/sau distribuţia leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic

• Chiste (Erată G&G: Chisturi) aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere
• Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)
• Predominanţa leziunilor de tip "geam mat"
• Micronoduli centorolobulari sau profunzi
• Opacităţi de tip condensare alveolară
• Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare şi medii pulmonare

Anexa Nr. 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstiţială uzuală (ATS/ERS):
1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică:
• aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală
• distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
• prezenţa de focare fibroblastice
• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ
2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă:
• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic
ŞI
• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ
SAU
• aspect exclusiv de fagure de miere
3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) nedeterminată
• fibroză/distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristice UIP secundar unei alte cauze
• unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ
4. Diagnostic alternativ:
• Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstiţiale idiopatice (absenţa focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
• Caracteristici histopatologice ce susţin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 13, cod (L022B): EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

I. Indicaţia terapeutică
1. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii adulţi cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii cu sindroame mielodisplazice
II. Criterii de includere în tratament
- Tratamentul trebuie iniţiat numai la pacienţii adulţi cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele şi urmările anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluţiei clinice şi a stării fiecărui pacient.
- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar - 1 la care eritropoetina serică ≤ 500 mUI/ml.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul iniţierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, folaţi, vitamina B12)
- pacienţi cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicaţie antihipertensivă
- pacienţi cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienţi cu angina pectorală instabilă

IV. Tratament

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienţii cu anemie medie (concentraţia hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a creşte hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25 - 50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menţine hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienţii trebuie atent monitorizaţi: dacă hemoglobina depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

Doze

1. Epoetina alpha

Doza iniţială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menţinerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentraţii dorite, între 10 şi 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).

Datorită variabilităţii intra-individuale, se pot observa ocazional concentraţii individuale ale hemoglobinei care depăşesc sau sunt inferioare intervalului de concentraţii dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentraţii dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) şi 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentraţiile hemoglobinei care depăşesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentraţia hemoglobinei a crescut cu cel puţin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) şi numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la iniţiere se poate creşte doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/µl, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menţinerea concentraţiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).

Dacă concentraţia hemoglobinei creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentraţia hemoglobinei depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală iniţială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecţii pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcţie de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depăşească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza iniţială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză iniţială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcţie de modul în care anemia răspunde la tratament, doza iniţială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

4. Darbepoietina

Doza iniţială recomandată este de 500 pg (6,75 μg/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic şi reticulocite
- feritina serică sau sideremie şi CTLF
- Vitamina B12, folaţi
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecţionate)
- Test Coombs (când se suspicionează existenţa hemolizei)
- Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare şi corectate anterior iniţierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudenţă:

- pacienţii cu afecţiuni hepatice
- pacienţii cu siclemie
- pacienţii cu epilepsie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8 - 9 săptămâni de la iniţiere faţă de valorile iniţiale, răspunsul la tratament este puţin probabil şi tratamentul trebuie întrerupt.

2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 12 g/dl.

3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

VII. Prescriptori:

Tratamentul cu epoetine se iniţiază şi se continuă de către medicii din specialităţile hematologie şi oncologie medicală.

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)

Prescriptori - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii specialişti gastroenterologi, pediatri, chirurgi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

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: 1 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 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 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 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 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)

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar şi adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab):

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, moderat-severă cu răspuns necorespunzător sau care au pierdut răspunsul sau care au dezvoltat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la antagoniştii TNF-α

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 că 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 mg - 4 flacoane

- Ustekinumab nu se administrează ca primă linie tratament biologic la pacienţii cu b. Crohn, naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepţia celor cu contraindicaţii documentate la anti -TNF alfa)

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

• Infliximab 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni

• Adalimumab, 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.

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.

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 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).

• La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[1], ETANERCEPTUM**[1], ABATACEPTUM**[1], TOCILIZUMABUM**[1], GOLIMUMABUM**[1]**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanţi de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1 - 5):

1. Vârsta şi greutate:

1.1. pacienţi cu vârsta între 1 - 18 ani pentru tocilizumab subcutanat;

1.2. pacienţi cu vârstă între 2 - 18 ani pentru etanercept, adalimumab şi tocilizumab intravenos;

1.2. pacienţi cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abatacept;

1.3. pacienţi cu greutate de cel puţin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezenţa uneia dintre formele active de boală

Se defineşte ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. **AIJ cu cel puţin 3 articulaţii** cu mobilitate diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu **uveită** indiferent de numărul de articulaţii, dacă boala nu a fost controlată cu remisive sintetice convenţionale.

2.2. **AIJ poliarticulară** sau cu formă oligoarticulară extinsă care afectează în evoluţie 5 sau mai multe articulaţii.

2.3. **Artrita asociată cu entezita**: prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienţii din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. **Artrita psoriazică**: artrită şi psoriazis, sau artrita şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. **AIJ sistemică** definită prin: artrită la una sau mai multe articulaţii însoţită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni şi însoţită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupţie eritematoasă fugace;

- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie şi/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită şi/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include şi cazurile cu febră şi cel puţin 2 manifestări sistemice persistente şi care (deşi au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. <u>Pacientul se află într-una dintre următoarele situaţii:</u>

3.1 Persistenţa manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni - sau

3.2 Indiferent de forma de încadrare iniţială o artrita activa (articulaţie tumefiată şi/sau cu mobilitate diminuată, dureroasă la mişcare şi presiune) restanta în ciuda tratamentului cu metotrexat/sulfasalazină şi a 3 administrări de CST intraarticular (evaluare la minim o luna de la ultima administrare).

3.3. Pacientul a prezentat reacţii adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.4. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemice şi poliarticulare, <u>reactanţi de fază acută</u>: VSH > 20 mm/h sau PCR ≥ 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. <u>Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice:</u>

- infecţii active concomitente (inclusiv infecţia TB şi cu virusurile hepatitice B şi C);;
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepţia cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);

<u>Confirmarea absenţei infecţiei TB şi cu virusurile hepatitice B şi C.</u>

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold 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 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 în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

b. 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 AIJ poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenţi biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienţii cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.
- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienţii cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienţii diagnosticaţi cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse** la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecţie subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroiliitei evidenţiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF**. Doza, la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abatacept trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma sistemică** la pacienţii care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS şi corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienţilor cu vârstă mai mare de 1 an şi greutate de cel puţin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienţii cu vârste mai mari de 2 ani.
- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) şi **forma oligo-articulară extinsă**, la pacienţi cu vârste mai mari de 2 ani şi care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Doze şi mod de administrare:

Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenos:

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
- pacienţi cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.
- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. Intravenos:

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
- pacienţi cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.
- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare şi se ajustează în funcţie de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca **monoterapie** în cazul intoleranţei la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani şi pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an şi/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici

Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

a) ≥ 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

b) ≥ 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

a) ≥ 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

b) ≥ 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. 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;

1.2. 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;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanţele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

1.4. 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;

1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

1.10. pierderea calităţii de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

2.1. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like.

V. Precauţii

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea iniţierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum şi dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior iniţierii acestei terapii. Pentru varicelă şi hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanţă cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare şi cortizonice:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX ≥ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina ≥ 2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina ≥ 1 - 3 mg/kg/zi;
- ciclofosfamida ≥ 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menţionate anterior şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanţi şi medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;
- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (Bucureşti, Oradea, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa) sau de către un medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Naţional pentru Sănătatea Mamei şi Copilului "Alessandrescu-Rusescu" Bucureşti; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Craiova; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sfânta Maria" Iaşi; Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş; Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Ţurcanu" Timişoara.

Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

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]**

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) şi remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

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. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat biologic, 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, 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) şi blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică 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. Eşecul la terapia convenţională:

- pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP cu 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.

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

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) ≥ 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 în 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 în 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 biologică oricare dintre următorii inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau blocanţi de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) 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.

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic 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 (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA ≤ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA ≤ 14). 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) sau un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original 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 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, 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 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 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.

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 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 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: 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17, cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[1]**

I. Definiţia afecţiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulaţiile sacro-iliace şi coloana vertebrală), uneori şi articulaţiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulaţiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestări extraarticulare (uveita acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum şi un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAax) şi **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice SpAax este o boală inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulaţii sacro-iliace şi coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, şi
- spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidenţiată radiologic.

II. Tratamentul spondiloartritei axiale (SA şi SpA ax nr)

Tratamentul trebuie ghidat în funcţie de:

a) manifestări clinice actuale ale bolii

b) simptomatologia pacientului şi factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamaţie;
- durere;
- nivel de funcţionalitate/dizabilitate;
- afectarea articulaţiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidităţi, medicaţie concomitentă, particularităţile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele şi pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacităţii AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu condiţia unei tolerante satisfăcătoare.
- sulfasalazina - este indicata doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind iniţiat cu 500 mg/zi şi crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiţia unei tolerante bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativa după 4 luni de tratament.
- terapia biologică a modificat prognosticul pacienţilor cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activităţii bolii, ci şi oprirea evoluţiei bolii, permiţând reintegrarea socială a pacienţilor tineri condamnaţi la invaliditate, cu scăderea costurilor totale şi în special a celor indirecte datorate handicapului fizic şi echilibrarea balanţei cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienţilor cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar) şi blocanţi de IL17 (secukinumab):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabileşte de către medicul reumatolog, şi se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamaţie activă sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puţin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (călcâi)

- uveita
- dactilita
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliita, care să îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă şi redoare, cu durata de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare şi nu dispare în repaus;
- limitarea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3 - 4 sau sacroiliita bilaterală grad 2 - 4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezenţa criteriului imagistic asociat cel puţin unui criteriu clinic.

2. Boala activă şi severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puţin 4 săptămâni şi ASDAS ≥ 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
- VSH > 28 mm/h şi/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacţia articulaţiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0 - 10, în care se notează cu 0 = absenţa durerii, oboselii şi 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 şi 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0 - 10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile şi tumefacţiile articulare resimţite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcţie de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS ≥ 2,1 şi < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 şi < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eşecul terapiilor tradiţionale

a) cel puţin 2 AINS administrate continuu, cel puţin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienţii cu SpAax şi SA numai cu afectare axiala, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele periferice, cel puţin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puţin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice şi/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezenţa afectărilor articulaţiilor coxofemurale şi a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiţionali ce permit administrarea terapiei anti-TNFα la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 şi 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologie 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) ≥ 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).

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 în extenso din Ghidul de tratament al SA 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 SpAax 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 în extenso din Ghidul de tratament al SA 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

La pacienţii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanţii TNFα utilizaţi în SpAax:

1. adalimumabum original şi biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecţii subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 şi 4; doza de întreţinere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

3. etanerceptum (original şi biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr)

4. golimumab: 50 mg lunar în aceeaşi dată a lunii subcutanat. La pacienţii cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită

doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

5. infliximabum (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA.

Blocanţi de IL17 utilizaţi în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2 şi 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienţii care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg şi au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecţii subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

Evaluarea răspunsului la tratamentului biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ţinând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferenţă între ASDAS-ul anterior şi cel actual (delta ASDAS):

- delta ASDAS ≥ 1,1- ameliorare clinică importantă,
- delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
- delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă

2. Dinamica BASDAI care se defineşte ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, faţă de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;

b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH şi/sau CRP cu peste 50%;

c) delta ASDAS ≥ 1,1.

Acest profil se raportează faţă de iniţiere şi/sau faţă de evaluarea anterioară.

În caz de discordanţe între valorile ASDAS şi delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS şi delta ASDAS.

Boala cu activitate medie (1,3 < ASDAS < 2,1) este acceptată doar în primul an de tratament, ţintă fiind ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

Situaţii speciale la pacienţii responderi:

a) pacienţii cu boală veche (cel puţin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 şi 2,1.

b) pacienţii care sub tratament înregistrează o creştere a activităţii bolii, cu depăşirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară şi reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se defineşte ca: ASDAS ≥ 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) şi/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH şi/sau CRP > 50% faţă de momentul iniţierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariţia unei reacţii adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunţate după schimbări succesive ale agenţilor biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

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 modifica schema de tratament, utilizând ASDAS şi BASDAI ca indicatori de evoluţie a afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

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 (boală inactivă) ASDAS ≤ 1,3 şi valori normale VSH şi PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original şi biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se creşte intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se creşte intervalul la 3 săptămâni pentru 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. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumabum 50 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;
- 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.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice 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 şi biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, 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 afecţiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;
8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice;
9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
10. pierderea calităţii de asigurat;
11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficienţă 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, 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 SA;
- 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, redoare matinală, deficite funcţionale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B 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/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- apariţia şi evoluţia în caz reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.

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 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 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: 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18, cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], CERTOLIZUMABUM**[1], RITUXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**[1], ABATACEPTUM**[1] ŞI A REMISIVELOR SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB**[1], TOFACITINIB**[1]**

I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce şi în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienţi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanţilor de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate);
- eroziuni evidenţiate imagistic;
- status funcţional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezenţa manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere şi excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică şi cu remisive sintetice ţintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.

Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenţionale (csDMARDs) şi sintetice ţintite (tsDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenţionale 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).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară[1])	Puncte
1 articulaţie mare[2])	0
2 - 10 articulaţii mari	1
1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)[3])	2
4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)	3
> 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)[4])	5
B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[5])	
FR şi anticorpi anti-CCP negative	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[6])	
PCR şi VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor[7])	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:

[1]) afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile interfalangiene distale nu se evaluează.

[2]) articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, articulaţiile tibio-tarsiene.

[3]) articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene.

[4]) se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).

[5]) valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.

[6]) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

[7]) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este 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 (LDA), la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică şi sintetică ţintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:

• ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
• azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

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, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici (≤ 7,5 mg/zi) trebuie avuţi în vedere ca parte a strategiei terapeutice iniţiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenţionale), însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;
- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:

- DAS28 ≤ 2,6 = remisiune:
- DAS28 > 2,6 şi ≤ 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28 ≥ 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	> 1,2	0,6 - 1,2	< 0,6
DAS28 < 3,2	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 > 5,1	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

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 modifica schema de tratament, utilizând DAS28 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 ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convenţional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD);
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicaţia informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţii biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum (original şi biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original şi biosimilar), tocilizumabum, abataceptum şi cu remisive sintetice ţintite (baricitinib, tofacitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2. a) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2. b) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) şi 2.b), pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

- 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi tumefiate);
- şi 2 din următoarele 3 criterii:

• redoare matinală peste 60 de minute;

• VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);

• proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicaţiei on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 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, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv convenţional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă 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) ≥ 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).

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 în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B

(VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) 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 sau sintetică ţintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide 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.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţii biologici şi terapii sintetice ţintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferinţă sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab (original şi biosimilar);
- sau un preparat sintetic ţintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) şi sintetică ţintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menţinut şi după iniţierea biologicului sau remisivului sintetic ţintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de tocilizumab sau de sintetic ţintit (tsDMARDs). De menţionat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situaţii speciale ce trebuie documentate: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD);
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).

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 de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi

principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" 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 sintetic ţintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs): la pacienţii având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (alegerea făcându-se în funcţie de particularităţile cazului, de evoluţia şi de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului; în cazul eşecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acţiune;
- abatacept;
- rituximab (original şi biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică ţintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib).

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.

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. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenţei de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanţilor de TNFα: adalimumab (original şi biosimilar), certolizumab, etanercept (original şi biosimilar), golimumab, infliximab (original şi biosimilar)

1. Adalimumab (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci

când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

3. Etanercept (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii.

La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeaşi dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

5. Infliximab (original şi biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B. Clasa blocanţilor co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecţie subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

C. Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăşi doza totală de 800 mg/PEV).

Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conţinutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienţii care trec de la

forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original şi biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:

- pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.

În situaţii particulare menţionate mai jos, rituximab (original şi biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecţiuni demielinizante.

Rituximab (original şi biosimilar) se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original şi biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original şi biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original şi biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original şi biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, şi numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiţii de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală (DAS 28 ≥ 3,2); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu ≥ 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):

- baricitinib: doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienţii cu vârste de ≥ 75 ani şi poate fi adecvată şi pentru pacienţii cu un istoric de infecţii cronice sau recurente, la pacienţii cu clearence al creatininei între 30 şi 60 ml/min şi la pacienţii care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cum ar fi probenecidul.

- tofacitinib: doza recomandată este de 5 mg de 2 ori pe zi oral. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe parcursul tratamentului pentru semne şi simptome de embolism pulmonar.

Atitudinea la pacienţii cu poliartrită reumatoidă aflaţi în remisiune persistentă

Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii stringente care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiţia bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:

- numărul articulaţiilor dureroase ≤ 1;
- numărul articulaţiilor tumefiate ≤ 1;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) ≤ 3,3, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs), în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumab (original şi biosimilar): 40 mg - 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 2 luni, 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.
- etanercept (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumab: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (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, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări.
- rituximab (original şi biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate

a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumab: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- tofacitinib: 10 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sau contraindicaţii pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs):

1.1. 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;

1.2. tratamentul biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original şi biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original şi biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

1.4. 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;

1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

1.10. pierderea calităţii de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab (original şi biosimilar): pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.3. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;

2.4. pentru baricitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L, număr absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/minut şi pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

2.5. pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm^3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm^3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).

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, 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 PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B 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/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici sau sintetici ţintiţi (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) 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 sintetic ţintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). 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 biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19, cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI

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 solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

Tratamentul pacienţilor cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua şi tratamente combinate. Apremiplast (medicament încă nerambursat în România) poate fi utilizat în terapia sistemică a psoriazisului vulgar.

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 agenţi biologici 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,recombinat,împotriva factorului de necroza tumorala 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 biologica.

Tratamentul se iniţiază cu o doza de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0,2 şi 4, după care se continua terapia cu o doza de 200 mg la fiecare doua săptămâni. Poate fi luată în considerare o doza de 400 mg la fiecare doua 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 ţintă 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-severă 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 ţintă 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-severă 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 luata în considerare oprirea tratamentului.La unii pacienţi cu răspuns slab,răspunsul se poate îmbunătăţi prin continuarea tratamentului pe o perioada mai lunga de 16 săptămâni.

Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici 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):

o metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
o acitretin 25 - 50 mg zilnic
o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
o 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):

o metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
o acitretin 0,5 - 1/kg corp zilnic
o ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic - conform RCP
o 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

Alegerea agentului biologic se va face 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 biologice. 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 (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). 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.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic 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 perioada de minim 12 luni, este necesara 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 durata mai mica şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus,se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice
3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice.
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 (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 - 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

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 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

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) - DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc.	la fiecare 6 luni
Infecţie TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA	**După primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Începând cu al doilea an şi pentru aceştia se solicita doar avizul medicului pneumolog** **Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog** **Dacă se considera 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

Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC

Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc.), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT $\geq$ 5 mm (diametru transversal al induraţiei) sau QFTG $\geq$ 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat $\geq$ 1 cm^3, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecţia tuberculoasă latentă); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică şi educaţia pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferinţă acelaşi cu cel iniţial) 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. 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

DATE GENERALE
Pacient:
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |_| NU |_|
Anexaţi un exemplar DA |_| NU |_|
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii).

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa 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 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 PROPUS:

INIŢIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

	Interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

DOZĂ de continuare .....

Interval de administrare .....

Mod de administrare .....

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC |_|

Agent biologic ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

.....

.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Bună |_| Necorespunzătoare |_|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

NOTĂ:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc 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 consultaţie, reţeta 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 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 supuși 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)
NUME .....
PRENUME .....

Semnătura pacient:

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

Medic: (completaţi cu majuscule)
NUME .....
PRENUME .....

Semnătura şi parafa medic:

Anexa Nr. 3

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii: |_|_|_|_|_|_|_|_| CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Adresa .....
Telefon .....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax: ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine – descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			

Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

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

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	**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) **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	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA 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	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....
.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....
.....

X. Complianţa la tratament:
Bună |_| Necorespunzătoare |_|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI
.....
.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Naţional de Psoriazis.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, apoi la 6 luni de la 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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20, cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

• biochimic:
- ALT peste valoarea normală
• virusologic:
- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN - VHB >/= 2000 UI/ml

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal şi viremie VHB > 2000 ui/ml, la iniţierea medicaţiei antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puţin 7 KPa.

• Evaluarea histologică, virusologică şi biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opţiuni terapeutice la pacientul naiv

• **Entecavir**
- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: - până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Situaţii în care este indicat Entecavir faţă de Tenofovir disoproxil fumarat:
- vârsta peste 60 ani
- boala osoasă (situaţii clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
- boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/1.73 m^2, albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dl, hemodializă)

Observaţii

La pacientul cu insuficienţă renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcţie de clearance-ul creatininei (tabel 1)

• **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Observaţii

În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

• **Adefovir:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă şi reacţiile adverse renale frecvente.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii

• **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă. Doar în situaţii speciale: reacţii adverse, intoleranţă sau contraindicaţii de administrare Entecavir sau Tenofovir.
- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcţie de clearence-ul la creatinină

Clearence-ul creatininei (ml/min)	Entecavir*)		Adefovir	Tenofovir
	Pacienţi naivi la ANN	Pacienţi cu rezistenţă la lamivudină sau ciroză decompensată		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienţi hemodializaţi**) sau dializă peritoneală	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	10 mg la 7 zile, după dializă	245 mg la 7 zile

*) la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluţie orală. Dacă soluţia orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spaţierea dozelor

**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după şedinţa de hemodializă

• **Interferon pegylat α-2a*[2])**
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

---

*[2]) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică iniţială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică iniţială

1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	**Definiţie**
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 1 log10 după 12 spt de terapie Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 2 log10 după 24 spt de terapie
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parţial	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obţinerea nedetectabilităţii la 24 de săptămâni de terapie
	- pentru pacienţii care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) şi care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale

	- rezistenţa la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.
	- pentru pacienţii care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) şi care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendinţa la creştere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eşec terapeutic doar situaţia în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puţin de 2 log10 faţă de valoarea anterioară terapiei. - rezistenţa la entecavir - switch la tenofovir - rezistenţa la tenofovir - deşi nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir
Breakthrough virusologic	creşterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV faţă de nadir

• Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
- ALT
- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.

• Evaluarea ulterioară a pacienţilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:
- La 6 luni interval până la obţinerea unei viremii nedetectabile
- Anual pentru pacienţii care au ajuns la viremie nedetectabilă Această evaluare va cuprinde:
- ALT;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.

• În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariţia Ag HBs

• Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienţii cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obţine ADN-VHB nedetectabil şi seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienţi se poate continua tratamentul până la dispariţia AgHBs.

• Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienţii non-cirotici la care s-au realizat cel puţin 3 ani de supresie virală susţinută şi numai dacă aceşti pacienţi pot fi monitorizaţi foarte atent după oprirea tratamentului antiviral

• Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.

• Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.

• Dispariţia AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după şase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariţia sau nu a Ac anti HBs.

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici

În cazul semnalării rezistenţei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenţei la analogii nucleozidici/nucleotidici

1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiţie
Lipsa de răspuns	• la pacienţii cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săpt. de tratament
Răspuns virusologic	• scăderea viremiei cu cel puţin 2 log10 faţă de valoarea iniţială după 24 spt de tratament • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	• seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacienţii HBe negativi

• **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**

- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi Ac HBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 săpt. post-terapie
- verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt şi la 24 săpt. după terminarea terapiei
- iniţierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de iniţiere (reevaluare histologică, virusologică şi biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

• **Evaluare în timpul terapiei:**

- Urmărire lunară hemoleucograma completă şi ALT, TSH la 3 luni

• **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**

- se va face la 6 luni şi la 12 luni de la sfârşitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum şi evaluarea activităţii necroinflamatorii şi fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de iniţiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Categorii de pacienţi pretrataţi:

I. Pacienţi pretrataţi cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

• Identice cu pacienţii naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistenţa la lamivudină)

Opţiuni terapeutice

• **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi*)
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- Se adaptează doza la clearence-ul la creatinină (vezi tabel 1)

_____

*) în cazul pacienţilor cu eşec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecţi, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienţii care au fost pretrataţi cu lamivudină (şi la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistenţa la aceasta.

sau

• **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

_____

*[3]) Nu este influenţat de un eventual eşec anterior la lamivudină

sau

• **Interferon pegylat α-2a*[4])**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

_____

*[4]) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienţi cu lipsă de răspuns sau eşec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Pacienţii la care se semnalează eşec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenţei, se vor trata cu:

Opţiuni terapeutice

• **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

• **Interferon pegylat α-2a*[4])**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

---

*[4]) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

II. Pacienţi pretrataţi cu alţi analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

III. Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

• Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca şi pacienţii naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opţiuni terapeutice

• **Entecavir**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

sau

• **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

• **Adefovir**: nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

• **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină

• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

• Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

• ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
• IgG anti-VHD negativ
• Ciroză clasa Child Pugh B sau C

Opţiuni terapeutice

• **Entecavir**

- Doza recomandată - 1 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.

sau

• **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.

Pacienţii vor fi monitorizaţi atent pentru a depista la timp apariţia unor reacţii adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică şi disfuncţia renală.

Evaluarea răspunsului la tratament:

• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.

• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

• În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecţiei VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât şi cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca şi în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici

• Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât şi tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleaşi condiţii ca în cazul monoinfecţiei VHB

• Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe şi încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C şi încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecţiei virale B.

• Pacienţii cu Ag HBs negativ şi anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizaţi şi testaţi pentru reactivarea VHB în caz de creştere a transaminazelor.

6. COINFECŢIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

• ca la monoinfecţia cu VHB;

• alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

• tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primeşte HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului şi tenofovirului, pentru a nu determina mutaţii de rezistenţă ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de iniţiere a terapiei HAART

• nu se folosesc antivirale active şi pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecţia cu HIV

Opţiuni terapeutice

• **Interferon pegylat α-2a**

- Doza recomandată: 180 μg/săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni sau

• **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB Criterii de includere în tratament:

• ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

• tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;

• de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenţei HIV.

Pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină şi creşterea ADN-VHB > 1 log10 copii/ml faţă de nadir;

• se menţine lamivudina şi se adaugă tenofovirul la schema ARV;

• pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi

• evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucţie imună;

• tratament cu tenofovir + lamivudină şi completarea schemei ARV - tip HAART.

7. COINFECŢIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie trei situaţii distincte în coinfecţia VHB + VHD: (fig. 5)

a. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă şi viremie VHD nedetectabilă

b. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă şi viremie VHD detectabilă

c. Infecţie VHB + VHD în care atât viremia VHB cât şi viremia VHD sunt detectabile

Infecţie VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la aceşti pacienţi; trebuie evaluaţi pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luaţi în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

7.1.a. Terapie în situaţia în care viremia VHB > 2000 ui/ml şi viremie VHD nedetectabilă

Pacienţii co-infectaţi B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi trataţi ca şi pacienţii monoinfectaţi VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidenţierea unei eventuale reactivări a infecţiei VHD.

7.1.b. Terapie în situaţia în care viremia VHB este detectabila sau nedetectabilă şi viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criterii de includere în tratament:

• biochimic:

- ALT mai mare decât valoarea maximă normală

• virusologic:

- AgHBs pozitiv;
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-HVD pozitiv;
- ADN - VHB pozitiv sau negativ;
- ARN - VHD pozitiv.

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal, viremie VHB şi viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

• vârsta

- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidităţi care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidităţi va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijeşte boala asociată infecţie B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic şi psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opţiuni terapeutice

• **Interferon pegylat alfa-2a:**

- Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

• **Interferon pegylat alfa-2b**

- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apare răspunsuri virusologice tardive la pacienţii non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluţie virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 şi 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral şi la care se constată reapariţia viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca şi în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcţie de nivelul de replicare al VHB şi VHD (ca şi la pacientul naiv).

7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienţi. Se iniţiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

• Tuturor pacienţilor ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).

• Pacienţii AgHBs pozitivi candidaţi pt chimio/imunoterapie (pacienţi cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienţi cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienţi cu transplant de

organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei şi 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare;

• Toţi pacienţii AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi şi AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecţiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puţin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN

• Toţi pacienţii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi şi care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizaţi - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniţia o schemă terapeutică conţinând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opţiuni terapeutice

• **Entecavir:**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienţii cu transplant hepatic trataţi cu ciclosporină sau tacrolimus, funcţia renală trebuie evaluată cu atenţie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

• **Tenofovir*)**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

• Vârsta mai mare de 3 ani
• Copii cu greutate >/= 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir
• Adolescenţi cu vârsta între 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
• biochimic:
- ALT >/= 2 x N
• virusologic:
- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN-VHB >/= 2000 UI/ml

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor la iniţierea medicaţiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamaţie, pacienţii cu hepatită cronică VHB şi viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicaţia antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.

• Pentru iniţierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv şi minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

• Pentru iniţierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

• **Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

---

*) Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluţie, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

• **Tenofovir**

Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, şi greutate >/= 35 kg

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

• **Entecavir**

Copii şi adolescenţi cu greutate de cel puţin 32,6 Kg

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observaţii:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală şi hepatică
- Deşi Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluţia nu a fost înregistrată în România şi firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricţie de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică iniţială - se va ţine cont de acelaşi algoritm ca şi în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

• pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie

• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la 24 spt după terminarea terapiei

• pentru pacienţii cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activităţii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.

• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.

• Dacă viremia HBV se menţine sub 2000 ui/ml şi se constată reducerea activităţii necroinflamatorii faţă de momentul iniţial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.

• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare şi se constată menţinerea necroinflamaţiei la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir şi Tenofovir:

• pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie

• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la fiecare 24 spt până la obţinerea seroconversiei şi a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare

• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistenţă primară

• Dacă viremia HBV se menţine la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuţie rezistenţa secundară şi se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare

• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei şi 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conţinând interferon

Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici

În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală şi dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice şi de monitorizare identică cu cea a pacienţilor naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

• se tratează virusul replicativ;

• la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei şi monitorizării pacienţilor naivi cu hepatită cronică VHB

• la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie şi monitorizare pentru pacienţii naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECŢIE VHB-HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

• ca la monoinfecţia cu VHB;

• alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

• **Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

• ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

9.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

9.7. COINFECŢIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

• biochimic:

- ALT >/= 2 x N.

• virusologic:

- AgHBs pozitiv;

- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;

- ARN - VHD pozitiv.

• vârsta - peste 3 ani

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml şi/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

• **Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapic şi/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

10. Pacienţi cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic

• Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obţine negativarea ADN VHB şi de a preveni reinfecţia grefei.

• Tratamentul antiviral standard indicat este:

• Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.

• Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.

• Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

10.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenţi, cu rate reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcţia renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea posttransplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

10.2. Pacienţi Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcţie de viremie/clinică
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV şi au factori de risc pentru această infecţie trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii şi cele fără testare AgHBs iniţială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naşte;
- Se recomandă screeningul şi vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăţilor tratamentului în timpul gravidităţii, teratogenităţii unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilităţii transmiterii infecţiei la făt dar şi asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.

- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecţiei la femeia gravidă sunt telbivudina şi tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranţă în sarcină şi barierei genetice înalte.

- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză şi cu valori normale sau uşor crescute ale ALAT şi care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naştere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecţiei cronice VHB).

- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT şi care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepţia.

- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neaşteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.

• Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit şi tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.

• Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.

• Profilaxia transmiterii infecţiei la făt:

• Imunizarea pasivă şi activă a nou-născutului la naştere: imunoglobulină HB şi respectiv vaccinare

• Dacă mama este AgHBs pozitivă şi cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) şi/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă şi pasivă a nou-născutului la naştere.

• Medicaţia antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama doreşte să alăpteze sau până la 3 luni după naştere.

- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naştere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.

- Toţi copiii născuţi din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV şi vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni şi la 6 luni după naştere)

- Copiii născuţi din mame AgHBs - pozitive vor fi testaţi pentru AgHBs şi Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECŢIEI CU VHB LA GRAVIDE

12. Medici prescriptori

Iniţierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecţioase, nefrologie (doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică şi pediatrie cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripţia va fi efectuată doar de către medicul care a iniţiat terapia antivirală.

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul de familie poate continua prescrierea, în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21, cod (M003M): OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)

Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;
- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşte riscul de fractură.

Incidenţa este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din două 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. Astfel, 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.

Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în creşterea calităţii osului pentru a reduce incidenţa fracturilor osteoporotice, ameliorând calitatea vieţii şi reducând costurile (directe şi indirecte) necesare îngrijirii fracturilor osteoporotice (în special a celor de şold). Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densităţii minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenţei osoase, dar semnificaţia clinică este dată de apariţia fracturilor.

Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbţiometrie duală cu raze X (DEXA):

- osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T sub - 2,5 DS plus cel puţin o fractură osteoporotică de fragilitate.

Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:

- toate femeile peste 65 de ani;
- persoane cu fracturi de fragilitate în antecedente;
- femei în peri- şi postmenopauză care acumulează factori de risc pentru apariţia fracturilor;
- pacienţi cu boli care induc osteoporoza secundară.

Managementul osteoporozei include:

- măsuri generale privind mobilitatea şi căderile;
- nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D;
- tratament farmacologic.

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronţiu, agenţi derivaţi din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"

1. Categorii de pacienţi eligibili:

- pacienţi diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS astfel:

CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate*)
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	
Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	
Raloxifen	- 2,5 DS	
Alfacalcidol	- 2,5 DS	
Calcitriol	- 2,5 DS	
Estradiol	Histerectomie totală	
Estradiol + Dienogest	Insuficienţă ovariană precoce + 3 - 5 ani postmenopauză	
Tibolon	- 2,5 DS	

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic:
- examinare clinică completă;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;
- hemoleucograma completă;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină;
- markerii biochimici ai turnoverului osos.

3. 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;
- 25 (OH) vitamina D serică;
- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la bărbat;
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză.

II. Criterii de prioritizare pentru programul "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"
- pacientele care prezintă fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, zoledronat), tibolonul. Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI ANTIOSTEOPOROTICI:

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):
- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osos la 6 luni;

- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin tomodensitometrie osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screening cu rezultate relative).

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic şi folosite doar de cei care au certificate de competenţă şi aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigaţiilor prin determinarea markerilor osoşi: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.

Diagnosticul şi eficienţa terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI:

1. Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.

2. apariţia reacţiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.

3. complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

4. durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonaţi.

În condiţiile unei eficacităţi terapeutice minimale (scor T staţionar) sau ineficienţă terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel iniţial) se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22, cod (N025G): DUREREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât şi non-medicamentos.

În funcţie de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

1. Polineuropatia dureroasă (cea ai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivaţi opioizi puternici şi tramadolu (Erată G&G: tramadolum) (clasa I, nivel A de evidenţe)

b. Medicaţia trebuie iniţiată cu doze mici crescătoare şi ajustată în funcţie de toleranţa/comorbidităţile pacientului şi de eficacitatea clinică a tratamentului

- De primă intenţie se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidenţe)

- Duloxetinum şi venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardiace

- Derivaţii opioizi puternici şi lamotrigina sunt indicaţi ca medicaţie de linia a doua/a treia (nivel B)

c. În cazul polineuropatiei din infecţia HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

2. Nevralgia postherpetică:

a. Medicaţie de linia 1 (nivel A de evidenţe)

- Antidepresive triciclice

- Pregabalinum

- Gabapentinum

- Lidocaina topic

b. Medicaţie de linia a 2-a:

- Opioizi puternici

3. Nevralgia idiopatică de trigemen:

a. Medicaţie de linia 1:
- cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidenţe)
- Oxcarbazepina cu doze între 600 şi 1800 mg/zi (nivel B de evidenţe)
b. Medicaţia de linia a 2-a:
- Baclofen
- Lamotrigina
c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-şi adapteze doza de medicamente la frecvenţa crizelor
d. La pacienţii la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere şi tratamentul chirurgical

4. Durerea de cauză centrală:
a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC
b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii
c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică şi pe profilul de siguranţă al medicamentului
- Medicaţia de linia 1:
• În durerea după AVC sau traumatism spinal şi în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice** (nivel B de evidenţe)
- Medicaţia de linia a 2-a:
• **Lamotriginum** (nivel B de evidenţe)

5. În alte afecţiuni dureroase neuropatice:
a. Infiltrarea neoplazică
b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:
c. Sindromul membrului fantomă
d. Sindromul Guillain-Barre
e. Durerea neuropată de cauze multiple
- În toate aceste afecţiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carabamazepinum (Erată G&G: carbamazepinum) în concordanţă cu toleranţa şi eficacitatea clinică (nivel I şi II de evidenţe)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23, cod (N030C): DUREREA CRONICĂ DIN CANCER

NOTĂ:
Pentru toate aserţiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidenţă (A - D) conform definiţiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

EVALUAREA DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:
1. Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul şi intensitatea acesteia, precum şi efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcţională, psihosocială şi spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată şi o evaluare completă a stării psihologice şi a condiţiei sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietăţii şi, mai ales, a depresiei, precum şi a concepţiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii şi efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferenţiate şi fiecare trebuie tratat optim. (B)

6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)

7. Durerea severă apărută brusc la pacienţii cu cancer trebuie recunoscută de toţi medicii ca fiind o urgenţă medicală şi trebuie evaluată şi tratată fără întârziere. (C)

8. De asemenea, trebuie evaluate concepţiile pacientului şi ale familiei acestuia despre durere. (C)

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:

1. Pacienţilor trebuie să le fie oferite informaţii şi instrucţiuni referitoare la durere şi managementul acesteia şi trebuie încurajaţi să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)

2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referinţă pentru terapia durerii la pacienţii oncologici. (B)

3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)

4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcţie de evaluarea iniţială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)

5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severităţii durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei iniţiale trebuie întotdeauna ajustată în funcţie de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă şi nu este controlată cu medicaţia corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicaţia corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeaşi potenţă (de pe aceeaşi treaptă a scării OMS). (B)

8. La toţi pacienţii cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicaţia analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat şi profilactic, nu "la nevoie". (C)

ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ

• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UŞOARĂ

1. Pacienţii cu durere uşoară trebuie trataţi cu un antiinflamator nesteriodian (Erată G&G: nesteroidian) sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian (Erată G&G: nesteroidian) şi au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)

3. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian (Erată G&G: nesteroidian) şi prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UŞOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ

1. Pacienţii cu durere uşoară până la moderată trebuie trataţi cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteriodian (Erată G&G: nesteroidian). (B)

2. Dacă efectul opiodului (Erată G&G: opioidului) pentru durerea uşoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)

3. Analgezicele combinate, conţinând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienţii cu cancer. (C)

• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienţii cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată şi trebuie utilizată oricând este posibil. (C)

3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIŢIEREA ŞI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)

2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)

3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menţine nivele analgezice constante. (C)

4. Când se iniţiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicaţii.

ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)

1. Toţi pacienţii trataţi cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)

2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)

3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obţinut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeaşi doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)

2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANŢĂ ŞI DEPENDENŢĂ

1. La toţi pacienţii trataţi cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)

2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menţinerea unei hidratări adecvate şi tratamentul agitaţiei/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situaţii acute). (C)

3. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranţei farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependenţa psihologică. (C)

5. Pacienţii trebuie asiguraţi că nu vor deveni dependenţi psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienţii care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)

2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)

3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)

4. Informaţii detaliate legate de stabilitatea şi compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)

5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competenţa de a efectua aceste manopere. (C)

OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienţii cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)

2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă şi poate fi utilizat la pacienţii cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum şi în cazul imposibilităţii utilizării căii de administrare orale. (B)

3. Oxicodona este o alternativă la pacienţii care nu tolerează morfina. (B)

4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranţei dificile la morfină sau la pacienţii cu disfuncţii cognitive induse de morfină. (B)

CO-ANALGETICELE

1. La pacienţii cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) şi/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)

2. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părţi moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicaţii). (C)

TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opţiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)

3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari şi radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)

4. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienţilor cu mielom multiplu. (A)

5. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din terapia pacienţilor cu cancer mamar şi metastaze osoase dureroase. (A)

MANOPERE INTERVENŢIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienţii cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)

2. La pacienţii la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenţionale în vederea realizării analgeziei. (C)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24, cod (NG01G): TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Principii terapeutice generale:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:
- se însoţeşte de modificări EEG caracteristice;
- exista în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoţeşte o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condiţiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleaşi principii ca cele de mai sus;

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obţine un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două**

medicamente, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puţin probabil că se va obţine un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect şi dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică şi terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepţional şi bine argumentat ştiinţific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. Crizele focale/parţiale:

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri:

• CARBAMAZEPINA + VALPROAT
• VALPROAT + LAMOTRIGINA
• CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
• CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
• VALPROAT + TOPIRAMAT
• CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
• CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

2. Crize generalizate:

a. ABSENTE:
- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:
- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:
- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri:

• VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
• LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

Anexa Nr. 3

NORME METODOLOGICE

Art. 1 - (1) La solicitarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) şi/sau a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate (CNAS), pentru medicamentele (DCI) noi, cu decizii de includere necondiţionată în Lista sau decizii de includere condiţionată în Lista pentru care s-au încheiat contracte cost volum/cost volum rezultat, notate cu (**), (**)[1], (**)[1β] şi (**)[1Ω] 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 prevăzuta în anexa la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, denumită în continuare Lista, precum şi pentru medicamentele deja incluse în Lista pentru care au fost emise de ANMDMR decizii de notare a unei DCI compensate cu (**), (**)[1], (**)[2], Ministerul Sănătăţii prin direcţia de specialitate, solicită Comisiilor de specialitate elaborarea protocolul terapeutic specific pe DCI sau după caz, pe afecţiune/grup de afecţiuni.

(2) La elaborarea protocolului terapeutic se vor avea în vedere, dar fără a se limita la acestea, raportul de evaluare a tehnologiilor medicale care a stat la baza emiterii deciziilor de includere necondiţionată/condiţionată în Lista sau după caz, a deciziilor de notare a unei DCI compensate cu (**), (**)[1], (**)[2], subgrupurile populaţionale sau condiţiile specifice în care s-a încheiat contractul cost - volum/cost volum rezultat, rezumatul caracterisiticilor (Erată G&G: caracteristicilor) produsului (RCP), studiile clinice, ghiduri şi protocoale de practică medicală valabile la nivel naţional, protocoalele internaţionale în domeniu.

Art. 2 - Comisiile de specialitate pot iniţia, din oficiu, la solicitarea autorităţilor prevăzute la art.1 alin. (1) sau la solicitarea deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă/reprezentantului legal al acestuia în România, modificarea sau completarea unui protocol terapeutic pentru care:

a) ANMDMR a emis decizie de includere necondiţionată în Lista sau decizie de includere condiţionată pentru care s-a renegociat contractul cost volum/cost volum rezultat în baza căruia medicamentul a fost inclus în Lista, pentru o nouă patologie/boală pentru care medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, a demonstrat eficacitate şi siguranţă şi care este inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului revizuit de Agenţia Europeană a Medicamentului sau ANMDMR;

b) ANMDMR a emis o decizie de adăugare pentru includerea în cadrul aceleaşi indicaţii a unei alte concentraţii, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificare a liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;

c) Au intervenit modificări şi completări în RCP produs;

d) Au intervenit modificări şi completări în ghiduri şi protocoale de practică medicală valabile la nivel naţional sau protocoalele internaţionale în domeniu.

e) Alte situaţii identificate de comisiile de specialitate.

Art. 3 - În situaţia în care două sau mai multe medicamente incluse în Lista au adresabilitate pe aceeaşi indicaţie/subgrup populaţional precum şi în situaţia în care, într-o grupă de boală prevăzută în sublista C secţiunea C1 sau în cadrul unui program naţional de sănătate prevăzut în sublista C secţiunea C2 din anexa la Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările ulterioare, există două sau mai multe medicamente cu adresabilitate pe aceeaşi indicaţie/subgrup populaţional, comisiile de specialitate pot elabora protocoale terapeutice pe afecţiune/grup de afecţiuni.

Art. 4 - (1) Elaborarea, modificarea sau completarea protocoalelor terapeutice se realizează de Comisiile de specialitate în termen de maximum 30 de zile de la data primirii solicitării.

(2) Protocoalele terapeutice prevăzute la alin. (1) asumate de majoritatea membrilor comisiei de specialitate şi avizate de preşedintele comisiei se înaintează, prin direcţia de specialitate a Ministerului Sănătăţii, ANMDMR în vederea analizării critice şi avizării, conform prevederilor legale în vigoare.

(3) În procesul de elaborare a protocoalelor terapeutice, membrii comisiilor de specialitate pot comunica instituţional prin mijloace de comunicare electronică şi pot utiliza platforma informatică dedicată, realizată de Ministerul Sănătăţii.

Art. 5 - Protocolul terapeutic va avea în vedere descrierea următoarelor elemente obligatorii:

I. Indicaţia terapeutică

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament
2. Criterii de excludere

III. Tratament (va descrie, dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze etc.)

IV. Contraindicaţii

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

VIII. Prescriptori:

_____

Ministerul Sănătăţii

ORDIN nr. 740
din 27 mai 2021

privind aprobarea Listei medicamentelor imunomodulatoare şi destinate managementului coagulopatiei cuprinse în Protocolul de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, aprobat prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, a căror distribuţie în afara teritoriului României se suspendă temporar, pe o perioadă de 6 luni

Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 552 din 28 mai 2021

Văzând Referatul de aprobare nr. I.M. 2.488 din 26.05.2021 al Direcţiei politica medicamentului, a dispozitivelor şi tehnologiilor medicale,

având în vedere prevederile art. 804 alin. (2^1) şi (3) 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. 1 - (1) Se aprobă Lista cuprinzând medicamentele imunomodulatoare şi destinate managementului coagulopatiei cuprinse în Protocolul de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, aprobat prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, cu modificările ulterioare, prevăzută în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin, a căror distribuţie în afara teritoriului României se suspendă temporar, pe o perioadă de 6 luni de la data intrării în vigoare a prezentului ordin.

(2) Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România, denumită în continuare ***ANMDMR***, publică pe pagina web a instituţiei medicamentele aferente denumirilor comune internaţionale (DCI) din lista prevăzută la alin. (1).

(3) Prin derogare de la prevederile alin. (1), medicamentele cuprinse în anexa la prezentul ordin pot fi livrate intracomunitar în următoarele condiţii:

a) operatorul economic notifică ANMDMR intenţia de a livra în afara teritoriului României cu 10 zile lucrătoare înainte de efectuarea livrării conform anexei la

Ordinul ministrului sănătăţii nr. 269/2017 privind obligaţia de a asigura stocuri adecvate şi continue de medicamente;

b) ANMDMR analizează solicitarea operatorului economic şi poate aproba sau respinge solicitarea acestuia în cazul unei discontinuităţi sau unui risc de discontinuitate pe piaţa naţională. ANMDMR are în vedere discontinuităţile comunicate în ultimele 2 luni de către distribuitori, farmacii sau profesionişti din domeniul sănătăţii. ANMDMR are în vedere inclusiv situaţiile în care stocul actual nu acoperă necesităţile pacienţilor din România;

c) operatorul economic poate efectua livrarea în cazul în care ANMDMR nu dă curs solicitării în termen de maximum 10 zile lucrătoare de la primirea notificării acestuia;

d) în situaţia în care solicitarea operatorului economic se respinge, ANMDMR comunică acestuia motivele care au stat la baza deciziei de respingere a solicitării;

e) operatorul economic poate contesta în termen de maximum 2 zile lucrătoare la ANMDMR decizia de respingere în situaţia în care consideră că decizia este neîntemeiată, prezentând în acest sens argumentele necesare;

f) ANMDMR analizează contestaţia operatorului economic prevăzută la lit. e) şi emite decizia finală în termen de maximum 5 zile lucrătoare de la primirea contestaţiei.

(4) Se exceptează de la prevederile alin. (1) medicamentele fabricate de către producătorii cu sediul în România, inclusiv cele fabricate sub contract, precum şi medicamentele care tranzitează teritoriul României şi care sunt destinate altor pieţe din afara teritoriului României.

(5) În cazul medicamentelor prevăzute la alin. (4), producătorul va prezenta la vamă:

a) o copie a autorizaţiei de fabricaţie, aprobată de ANMDMR, însoţită de anexa nr. 8 la aceasta, în care sunt menţionate medicamentele. În cazul în care medicamentele nu sunt prevăzute în anexa nr. 8 la autorizaţie, producătorul trebuie să furnizeze o copie tradusă într-o limbă de circulaţie internaţională a autorizaţiei de punere pe piaţă/autorizaţiei de import nevoi speciale/permisului de import aprobate/aprobat de autoritatea competentă din ţara de destinaţie;

b) o declaraţie pe propria răspundere conform căreia medicamentele livrate nu sunt destinate pieţei din România şi au ca destinaţie finală ţara menţionată în documentele de livrare.

(6) Pot fi exportate medicamentele de la alin. (4) numai în situaţia în care ANMDMR a vizat declaraţiile de export conform Ordinului ministrului sănătăţii publice nr. 894/2006 pentru aprobarea Reglementărilor privind exportul medicamentelor de uz uman, cu modificările ulterioare, şi Ordinului ministrului sănătăţii publice nr. 1.809/2006 pentru aprobarea Normelor privind avizarea declaraţiei de export al medicamentelor de uz uman, cu respectarea prevederilor prezentului ordin.

Art. 2 - Pentru scopul prezentului ordin, termenii de mai jos au următorul înţeles:

a) ***export*** - orice livrare în ţări terţe;

b) ***livrarea în afara teritoriul României*** - livrare intracomunitară şi/sau livrare în ţări terţe;

c) ***distribuţie*** - livrarea sau exportul în afara teritoriului României.

Art. 3 - Nerespectarea dispoziţiilor prezentului ordin se sancţionează potrivit prevederilor art. 875 alin. (1) lit. k) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 4 - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

*

Prezentul ordin a fost notificat în conformitate cu Directiva (UE) 2015/1.535 a Parlamentului European şi a Consiliului din 9 septembrie 2015 referitoare la procedura de furnizare de informaţii în domeniul reglementărilor tehnice şi al normelor privind serviciile societăţii informaţionale.

Ministrul sănătăţii,
Ioana Mihăilă

Anexă

LISTA
cuprinzând medicamentele imunomodulatoare şi destinate managementului coagulopatiei cuprinse în Protocolul de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2, aprobat prin Ordinul ministrului sănătăţii nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecţiei cu virusul SARS-CoV-2

A. Medicaţie imunomodulatoare

Nr. crt.	Denumire comună internaţională	Formă farmaceutică	Concentraţie
1	METHYLPREDNISOLONUM	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.	125 mg
			500 mg
		COMPR.	32 mg
			16 mg
2	DEXAMETHASONUM	SOL. INJ.	8 mg/2 ml
			4 mg/ml
		COMPR.	20 mg
			4 mg
3	TOCILIZUMABUM	CONC. PT. SOL. PERF.	20 mg/ml
		SOL INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ	162 mg
4	BARICITINIBUM	COMPR. FILM.	2 mg
			4 mg
5	SILTUXIMABUM	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	100 mg
			400 mg
6	RITUXIMABUM	CONC. PT. SOL. PERF.	100 mg
			500 mg
			100 mg
			500 mg
		SOL. INJ.	1.400 mg
			120 mg/ml
7	ANAKINRA	SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ	150 mg/ml

B. Medicaţie destinată managementului coagulopatiei

Nr. crt.	Denumire comună internaţională	Formă farmaceutică	Concentraţie
1	ENOXAPARINUM	SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ	2000 UI (20 mg)/0,2 ml
			4000 UI (40 mg)/0,4 ml
			6000 UI (60 mg)/0,6 ml
			8000 UI (80 mg)/0,8 ml
2	DALTEPARINUM	SOL. INJ.	5000 UI/0,2 ml
3	NADROPARINUM	SOL. INJ.	3800 UI AFXa/0,4 ml
			5700 UI AFXa/0,6 ml
			7600 UI AFXa/0,8 ml
			9500 UI AFXa/1 ml
4	TINZAPARINUM	SOL. INJ. ÎN FLACOANE	10000 UI anti-XA/ml
			20000 UI anti-Xa/ml
5	HEPARINUM	SOL. INJ.	5000 UI/ml
6	FONDAPARINUX SODIUM	SOL. INJ. ÎN SERINGĂ PREUMPLUTĂ	2,5 mg/0,5 ml
			7,5 mg/0,6 ml
7	APIXABANUM	COMPR. FILM.	2,5 mg
			5 mg
8	RIVAROXABANUM	COMPR. FILM.	10 mg

Ministerul Sănătății

ORDIN nr. 937
din 17 iunie 2021

pentru completarea anexei la Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.582/2020 privind aprobarea preţurilor cu ridicata şi cu amănuntul pentru medicamente ce pot fi comercializate în baza autorizaţiei de import paralel sau în baza autorizaţiei de distribuţie paralelă

Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 609 din 18 iunie 2021

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 3.810/2021 al Direcţiei politica medicamentului, a dispozitivelor şi tehnologiilor medicale din cadrul Ministerului Sănătăţii,

având în vedere prevederile art. 890 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile Ordinului ministrului sănătăţii nr. 368/2017 pentru aprobarea Normelor privind modul de calcul şi procedura de aprobare a preţurilor maximale ale medicamentelor de uz uman, 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 - Anexa la Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.582/2020 privind aprobarea preţurilor cu ridicata şi cu amănuntul pentru medicamente ce pot fi comercializate în baza autorizaţiei de import paralel sau în baza autorizaţiei de distribuţie paralelă, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 835 din 11 septembrie 2020, cu completările ulterioare, 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

Anexă

COMPLETĂRI
ale anexei la Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1.582/2020 privind aprobarea preţurilor cu ridicata şi cu amănuntul pentru medicamente ce pot fi comercializate în baza autorizaţiei de import paralel sau în baza autorizaţiei de distribuţie paralelă

- După numărul curent 7 se introduc trei noi numere curente, numerele curente 8 - 10, cu următorul cuprins:

Nr. crt.	Cod CIM	Denumire produs	Forma	Concentraţie	Deţinător autorizaţie	DCI	Ambalaj	Cod_ATC	Stat_ frm	Stat_anm	Preţ ridicata maximal fără TVA (lei)	Preţ amănuntul maximal cu TVA lei)	Observaţii	Valabilitate preţ
"8	A00013001	EUTHYROX 100 µg	COMPR.	100 µg	PI PHARMA M&D - S.R.L.	LEVOTHYROXINUM	Cutie cu 2 blist. PVC/Al x 25 compr.	H03AA01	MI	inovativ	4,94	6,68	AIP nr. 679IP/2021/01/ 29.03.2021	28.05.2022
9	A00011001	EUTHYROX 25 µg	COMPR.	25 µg	PI PHARMA M&D - S.R.L.	LEVOTHYROXINUM	Cutie cu 2 blist. PVC/Al x 25 compr.	H03AA01	MI	inovativ	3,40	4,60	AIP nr. 677IP/2021/01/ 29.03.2021	28.05.2022
10	A00012001	EUTHYROX 50 µg	COMPR.	50 µg	PI PHARMA M&D - S.R.L.	LEVOTHYROXINUM	Cutie cu 2 blist. PVC/Al x 25 compr.	H03AA01	MI	inovativ	3,51	4,75	AIP nr. 678IP/2021/01/ 29.03.2021	28.05.2022"

Lista seriilor de medicamente retrase în trimestrul II 2021

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutica	Conc.	DCI	Producator/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Actiune propusa	Data retragerii
1	Aciclovir 50 mg/g	crema	50 mg/g	aciclovir	Egis Pharmaceuticals PLC, Ungaria	4P0616, 6P0916, 8N1116, 1N0117, 2N0417, 3N0817, 1P0118, 2P0518, 3N0818, 4N1018, 1N0219, 3N0519, 5N0619	retragere voluntara de pe piata (depozite si farmacii), ca urmare a obtinerii unor rezultate in afara specificatiei la sfarsitul perioadei de valabilitate pentru produsul finit Telviran 50 mg/g krem, seria 9N0815	Retragere voluntara si distrugere	21.05.2021
2	Champix 0,5 mg+1 mg	comprimate filmate	0,5 mg+ 1 mg	vareniclina	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germania/Pfizer Europe MA EEIG - Belgia	000 19600	retragere voluntara la nivel de distribuitor angro, urmare a obtinerii unor valori peste limita acceptata a N-nitrozo-vareniclina, la testarea produsului finit	Retragere voluntara si distrugere	14.06.2021

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

În trimestrul I 2021 s-au primit 15 cereri de autorizare de punere pe piaţă/reînnoire a autorizaţiei pentru medicamentele care corespund următoarelor grupe terapeutice:

R01 - MEDICAMENTE NAZALE
H03 - TERAPIA TIROIDIANĂ
H03 - TERAPIA TIROIDIANĂ
J01 - ANTIBIOTICE DE UZ SISTEMIC
J01 - ANTIBIOTICE DE UZ SISTEMIC
A07 – ANTIDIAREICE ANTIINFLAMATOARE/ANTIINFECTIOASE INTESTINALE
B05 – ÎNLOCUITORI DE SÂNGE ȘI SOLUȚII PERFUZABILE
R06 - ANTIHISTAMINICE DE UZ SISTEMIC
N07 - ALTE MEDICAMENTE PENTRU SISTEMUL NERVOS
S01 - MEDICAMENTE DE UZ OFTALMOLOGIC
J01 - ANTIBACTERIENE DE UZ SISTEMIC
J01 - ANTIBACTERIENE DE UZ SISTEMIC
R05 - MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL TUSEI ŞI RĂCELII
A06 - LAXATIVE
A02 - MEDICAMENTE PENTRU TULBURĂRI DETERMINATE DE HIPERACIDITATE

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDMR în trim I 2021

DCI	Denumire commercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara deținătoare	Nr. APP	
ABACAVIRUM+ LAMIVUDINUM	ABACAVIR/LAMIVUDINA STADA 600 mg/300 mg	compr. film.	600mg/ 300mg	STADA M&D S.R.L.	ROMANIA	13677	2021
ABACAVIRUM+ LAMIVUDINUM	RETRIKIL 600 mg/300 mg	compr. film.	600mg/ 300mg	ALVOGEN IPCO S.AR.L.	LUXEMBURG	13785	2021
ACICLOVIRUM	VIRICIN 250 mg	pulb. pt. sol. perf.	250mg	MEDOCHEMIE IBERIA SA	PORTUGALIA	13826	2021
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ASPENTER 100 mg	compr. gastrorez.	100mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	13734	2021
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ASPIRIN MAX 1000 mg	draj.	1000mg	BAYER S.R.L.	ROMANIA	13738	2021
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC TAMPONAT LAROPHARM 500 mg	compr.	500mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMANIA	13745	2021
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ASPICORD 75 mg	compr. gastrorez.	75mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMANIA	13720	2021
ACIDUM ALENDRONICUM	TEVANAT 70 mg	compr.	70mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13703	2021
ACIDUM GADOXETICUM	PRIMOVIST 0,25 mmol/ml	sol. inj. in seringa preumpluta	181,430mg	BAYER AG	GERMANIA	13707	2021
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	ACID TIOCTIC ZENTIVA 600 mg	compr. film.	600mg	ZENIVA K.S.	REPUBLICA CEHA	13708	2021

ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	URSOBIL 250 mg	caps.	250mg	ROPHARMA S.A.	ROMANIA	13693	2021
ALLOPURINOLUM	ALOPURINOL SANDOZ 100 mg	compr.	100mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13714	2021
ALLOPURINOLUM	ALOPURINOL SANDOZ 300 mg	compr.	300mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13715	2021
AMBRISENTANUM	AMBRISENTAN AOP 5 mg	compr. film.	5mg	AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG	AUSTRIA	13688	2021
AMBRISENTANUM	AMBRISENTAN AOP 10 mg	compr. film.	10mg	AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG	AUSTRIA	13689	2021
AMBRISENTANUM	AMBRISENTAN ZENTIVA 5 mg	compr. film.	5mg	ZENIVA, K.S.	REP. CEHA	13712	2021
AMBRISENTANUM	AMBRISENTAN ZENTIVA 10 mg	compr. film.	10mg	ZENIVA, K.S.	REP. CEHA	13713	2021
AMINOPHYLLINUM	AMINOFILINA BIOEEL 100 mg	compr.	100mg	BIO EEL S.R.L.	ROMANIA	13782	2021
AMISULPRIDUM	MASULTAB 50 mg	compr.	50mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13765	2021
AMISULPRIDUM	MASULTAB 100 mg	compr.	100mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13766	2021
AMISULPRIDUM	MASULTAB 200 mg	compr.	200mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13767	2021
AMISULPRIDUM	MASULTAB 400 mg	compr.	400mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13768	2021
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC KRKA 400 mg/57 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	400mg/ 57mg/5ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13830	2021
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC KRKA 500 mg/125 mg	compr. film.	500mg/ 125mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13828	2021

AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC KRKA 875 mg/125 mg	compr. film.	875mg/ 125mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13829	2021
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOKSIKLAV 600 mg/42,9 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	600mg/ 42,9mg/5ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13749	2021
APIXABANUM	APIXABAN AUROBINDO 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13799	2021
APIXABANUM	APIXABAN AUROBINDO 5 mg	compr. film.	5mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13800	2021
APOMORFINUM	DACEPTON 10 mg/ml	sol inj. in cartus	10mg/ml	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	13737	2021
ATAZANAVIRUM	ATAZANAVIR TEVA 150 mg	caps.	150mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13642	2021
ATAZANAVIRUM	ATAZANAVIR TEVA 300 mg	caps.	300mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13644	2021
ATAZANAVIRUM	ATAZANAVIR TEVA 200 mg	caps.	200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13643	2021
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA ACTAVIS 10 mg	caps.	10mg	TEVA B.V.	OLANDA	13636	2021
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA ACTAVIS 18 mg	caps.	18mg	TEVA B.V.	OLANDA	13637	2021
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA ACTAVIS 25 mg	caps.	25mg	TEVA B.V.	OLANDA	13638	2021

ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA ACTAVIS 40 mg	caps.	40mg	TEVA B.V.	OLANDA	13639	2021
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA ACTAVIS 60 mg	caps.	60mg	TEVA B.V.	OLANDA	13640	2021
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA ACTAVIS 80 mg	caps.	80mg	TEVA B.V.	OLANDA	13641	2021
ATORVASTATINUM	TORVACARD 10 mg	compr. film.	10mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13771	2021
ATORVASTATINUM	TORVACARD 20 mg	compr. film.	20mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13772	2021
ATORVASTATINUM	TORVACARD 40 mg	compr. film.	40mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13773	2021
ATORVASTATINUM	TORVACARD 80 mg	compr. film.	80mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13774	2021
AZACITIDINUM	AZACITIDINA MSN 25 mg/ml	pulb. pt. susp. inj.	25 mg/ml	STADA M&D SRL	ROMANIA	13683	2021
AZACITIDINUM	ZASSIDA 25 mg/ml	pulb. pt. susp. inj.	25mg/ml	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHA	13723	2021
BENDAMUSTINUM	BENDAMUSTINA ZENTIVA 2,5 mg/ml	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	2,5mg/ml	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13669	2021
BENZYDAMINUM	OROCALMIN CU AROMA DE LAMAIE 3 mg	pastile	3mg	ZENTIVA S.A.	ROMANIA	13792	2021
BENZYDAMINUM	OROCALMIN CU AROMA DE PORTOCALA SI MIERE 3 mg	pastile	3mg	ZENTIVA S.A.	ROMANIA	13793	2021
BISMUTHI OXIDE	ULCAMED 120 mg	compr. film.	120mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13781	2021

BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB AUROBINDO 3,5 mg	pulb. pt. sol. inj.	3,5mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13724	2021
CABAZITAXELUM	CABAZITAXEL SANDOZ 10 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	10mg/ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13700	2021
CALCII DOBESILAS	DOXILEK 500 mg	caps.	500mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	SLOVENIA	13731	2021
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA STADA 50 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	50mg	STADA M&D SRL	ROMANIA	13672	2021
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA STADA 70 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	70mg	STADA M&D SRL	ROMANIA	13673	2021
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA GALENICUM HEALTH 50 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	50mg	GALENICUM HEALTH, S.L.	SPANIA	13686	2021
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA GALENICUM HEALTH 70 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	70mg	GALENICUM HEALTH, S.L.	SPANIA	13687	2021
CEFAZOLINUM	CEFAZOLINA APTAPHARMA 1 g	pulb. pt. sol. inj.	1g	APTA MEDICA INTERNACIONAL D.O.O.	SLOVENIA	13795	2021
CEFTRIAXONUM	CEFTRIAXONA APTAPHARMA 1 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	1g	APTA MEDICA INTERNACIONAL D.O.O.	SLOVENIA	13796	2021
CEFTRIAXONUM	CEFTRIAXONA APTAPHARMA 2 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	2g	APTA MEDICA INTERNACIONAL D.O.O.	SLOVENIA	13797	2021

COMBINATII	SEPTOLETE OMNI EUCALIPT 3 mg/1 mg	pastile	3mg/ 1mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13718	2021
COMBINATII	FARINGOSEPT COMBO MENTA 0,6 mg/1,2 mg	pastile	0,6mg/ 1,2mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	13728	2021
COMBINATII	FARINGOSEPT COMBO MIERE SI LAMAIE 0,6 mg/1,2 mg	pastile	0,6mg/ 1,2mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	13729	2021
COMBINATII	SEPTOLETE OMNI 1,5 mg+5,0 mg/ml	spray bucofaringian sol.	1,5mg+ 5,0mg/ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13684	2021
COMBINATII	IONOLYTE	sol. perf.		FRESENIUS KABI ROMANIA SR.L.	ROMANIA	13794	2021
COMBINATII	OCTICIDE 1 mg/g+20 mg/g	spray cut., sol.	1mg/g+ 20mg/g	NEOFYT SPOL. S R.O.	REPUBLICA CEHA	13722	2021
COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM)	WAMLOX 5 mg/80 mg	compr. film.	5mg/80mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13753	2021
COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM)	WAMLOX 5 mg/160 mg	compr. film.	5mg/160mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13754	2021
COMBINATII (AMLODIPINUM+ VALSARTANUM)	WAMLOX 10 mg/160 mg	compr. film.	10mg/160mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13755	2021
COMBINATII (BISOPROLOLUM+ PERINDOPRILUM)	SCALIANT 5 mg/10 mg	compr. film.	5mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	13656	2021
COMBINATII (BISOPROLOLUM+ PERINDOPRILUM)	SCALIANT 5 mg/5 mg	compr. film.	5mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	13655	2021

COMBINATII (BISOPROLOLUM+ PERINDOPRILUM)	SCALIANT 10 mg/5 mg	compr. film.	10mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	13657	2021
COMBINATII (BISOPROLOLUM+ PERINDOPRILUM)	SCALIANT 10 mg/10 mg	compr. film.	10mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	13658	2021
COMBINATII (BUDESONIDUM+ FORMOTEROLUM)	AIRBUFO FORSPIRO 320 micrograme/9 micrograme	pulb. de inhal. unidoza	320micro-grame/ 9micrograme	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13819	2021
COMBINATII (IBUPROFENUM+ PSEUDOEFEDRINUM)	ADVIL RACEALA SI GRIPA 200 mg/30 mg	caps. moi	200mg/ 30mg	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.R.L.	ROMANIA	13740	2021
COMBINATII (IBUPROFENUM+ PSEUDOEFEDRINUM)	IBUPROFEN/ PSEUDOEFEDRINA TEVA 200 mg/30 mg (vezi 01BA52)	compr. film.	200mg/ 30mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13739	2021
COMBINATII (IBUPROFENUM+ PSEUDOEFEDRINUM)	IBUPROFEN/ PSEUDOEFEDRINA TEVA 200 mg/30 mg (vezi R05X)	compr. film.	200mg/ 30mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13739	2021
COMBINATII (LATANOPROSTUM+ TIMOLOLUM)	FIXANPOST 50 micrograme/ml + 5 mg/ml	pic. oft., sol.	50microgra-me/ml+ 5 mg/ml	LABORATOIRES THEA	FRANTA	13711	2021
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	SASTRAVI 50 mg/12,5 mg/200 mg	compr. film.	50mg/ 12,5mg/ 200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13758	2021
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	SASTRAVI 75 mg/18,75 mg/200 mg	compr. film.	75mg/ 18,75mg/ 200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13759	2021

COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	SASTRAVI 100 mg/25 mg/200 mg	compr. film.	100mg/ 25mg/200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13760	2021
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	SASTRAVI 125 mg/31,25 mg/200 mg	compr. film.	125mg/ 31,25mg/ 200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13761	2021
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	SASTRAVI 150 mg/37,5 mg/200 mg	compr. film.	150mg/ 37,5mg/ 200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13762	2021
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	SASTRAVI 175 mg/43,75 mg/200 mg	compr. film.	175mg/ 43,75mg/ 200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13763	2021
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM+ ENTACAPONUM)	SASTRAVI 200 mg/50 mg/200 mg	compr. film.	200mg/ 50mg/ 200mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13764	2021
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	PRYLAR 2,5 mg/5 mg	caps.	2,5mg/5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13821	2021
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	PRYLAR 5 mg/5 mg	caps.	5mg/5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13822	2021
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	PRYLAR 10 mg/5 mg	caps.	10mg/5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13823	2021
COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	PRYLAR 5 mg/10 mg	caps.	5mg/10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13824	2021

COMBINATII (RAMIPRILUM + AMLODIPINUM)	PRYLAR 10 mg/10 mg	caps.	10mg/10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13825	2021
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ EZETIMIBUM)	ROZETIN 40 mg/10 mg	compr. film.	40 mg/10mg	ZENIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13806	2021
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ EZETIMIBUM)	ROZETIN 20 mg/10 mg	compr. film.	20 mg/10mg	ZENIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13805	2021
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ EZETIMIBUM)	ROZETIN 10 mg/10 mg	compr. film.	10 mg/10mg	ZENIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13804	2021
COMBINATII (ROSUVASTATINUM+ EZETIMIBUM)	ROZETIN 5 mg/10 mg	compr. film.	5 mg/10mg	ZENIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13803	2021
COMBINATII (RUTOSIDUM+ BROMELINA+ TRIPSINUM)	PHLOGENZYM	compr. gastrorez.		MUCOS PHARMA GMBH&CO.KG	GERMANIA	13666	2021
COMBINATII (SITAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	MAYMETSI 50 mg/850 mg	compr. film.	50mg/850mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13661	2021
COMBINATII (SITAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	MAYMETSI 50 mg/1000 mg	compr. film.	50mg/ 1000mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13662	2021
COMBINATII (SITAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	SADEMLIP 50 mg/1000 mg	compr. film.	50mg/ 1000mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13790	2021

COMBINATII (SITAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	EPROCLIV 50 mg/1000 mg	compr. film.	50mg/ 1000mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13791	2021
COMBINATII (TELMISARTANUM+ INDAPAMIDUM)	YLPIO 80 mg/2,5 mg	compr.	80mg/2,5mg	PRO. MED.CS PRAHA A.S.	REPUBLICA CEHA	13818	2021
COMBINATII (TRAMADOLUM+ DEXKETOPROFENUM)	SKUDEXA 75 mg/25 mg	compr. film.	75mg/25mg	MENARINI INTERNATIONAL OPERATION LUXEMBOURG S.A.	LUXEMBURG	13786	2021
COMBINATII (TRAMADOLUM+ PARACETAMOLUM)	TRAMADOL/ PARACETAMOL MEDREG 37,5 mg/325 mg	compr. film.	37,5mg/ 325mg	MEDREG S.R.O.	REPUBLICA CEHA	13827	2021
COMBINATII (VILDAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	GLUAMET 50 mg/850 mg	compr. film.	50mg/ 850mg	MERCK ROMANIA SRL	ROMANIA	13694	2021
COMBINATII (VILDAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	GLUAMET 50 mg/1000 mg	compr. film.	50mg/ 1000mg	MERCK ROMANIA SRL	ROMANIA	13695	2021
COMBINATII (VILDAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	AGARTHA DUO 50 mg/850 mg	compr. film.	50mg/850mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	13652	2021
COMBINATII (VILDAGLIPTINUM+ METFORMINUM)	AGARTHA DUO 50 mg/1000 mg	compr. film.	50mg/ 1000mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	13653	2021
DICLOFENACUM	VOLTAREN EMULGEL 11,6 mg/g	gel	11,6 mg/g	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.R.L.	ROMANIA	13704	2021

DULOXETINUM	ZATINEX 30 mg	caps. gastrorez.	30mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	13709	2021
DULOXETINUM	ZATINEX 60 mg	caps. gastrorez.	60mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	13710	2021
EPINEPHRINUM	ADRENALINA HYPERICUM 0,1 mg/ml	sol inj. in seringa preumpluta	0,1mg/ml	S.C. HYPERICUM S.R.L.	ROMANIA	13833	2021
ERTAPENEMUM	ERTAPENEM FRESENIUS KABI 1 g	pulb. pt. conc. pt.sol. perf.	1g	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13798	2021
EXTRACT USCAT DE FRUNZA DE IEDERA	HEDUSSIN 8,25 mg/ml	sirop	8,25mg/ml	PHYTOPHARM KLEKA S.A.	POLONIA	13668	2021
EXTRACT USCAT DE FRUNZA DE IEDERA	ALYSSUM 7 mg/ml	sirop	7mg/ml	DR. MAX PHARMA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	13681	2021
FACTOR VIII DE COAGULARE	OCTANATE LV 100 UI/ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	100UI/ml	OCTAPHARMA (IP) SPRL	BELGIA	13775	2021
FACTOR VIII DE COAGULARE	OCTANATE LV 200 UI/ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	200UI/ml	OCTAPHARMA (IP) SPRL	BELGIA	13776	2021
FINGOLIMODUM	FINGOLIMOD ZENTIVA 0,5 mg	caps.	0,5mg	ZENIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13670	2021
FULVESTRANTUM	FULVESTRANT TEVA 250 mg	sol inj. in seringa preumpluta	250mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13812	2021
FUROSEMIDUM	FUROSEMID MEDREG 40 mg	compr.	40mg	MEDREG S.R.O.	REPUBLICA CEHA	13808	2021
GEFITINIBUM	PHROMPO 250 mg	compr. film.	250mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	13809	2021
GLUCOSUM	GLUCOZA STADA HEMOFARM 100 mg/ml	sol. perf.	100mg/ml	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMANIA	13647	2021

GLUCOSUM	GLUCOZA STADA HEMOFARM 50 mg/ml	sol. perf.	50mg/ml	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMANIA	13646	2021
GLUCOSUM	GLUCOZA B. BRAUN 100 mg/ml PLASCO	sol. perf.	100mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	13635	2021
GLUCOSUM	GLUCOZA B. BRAUN 50 mg/ml PLASCO	sol. perf.	50mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	13634	2021
GLUCOSUM	GLUCOZA ZENTIVA 3300 mg/10 ml	sol. inj.	3,3 g/10ml	ZENTIVA S.A.	ROMANIA	13733	2021
IBUPROFENUM	RUPALYN 200 mg	compr. film.	200mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	13664	2021
IBUPROFENUM	RUPALYN 400 mg	compr. film.	400mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	13665	2021
IBUPROFENUM	IBUPROFEN STRIDES 200 mg	compr. film.	200mg	STRIDES PHARMA (CYPRUS) LIMITED	CIPRU	13801	2021
IBUPROFENUM	IBUPROFEN STRIDES 400 mg	compr. film.	400mg	STRIDES PHARMA (CYPRUS) LIMITED	CIPRU	13802	2021
IMATINIBUM	IMATINIB ACTAVIS GROUP 100 mg	compr. film.	100mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13716	2021
IMATINIBUM	IMATINIB ACTAVIS GROUP 400 mg	compr. film.	400mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13717	2021
ITOPRIDUM	ASKETON 50 mg	compr. film.	50mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	13789	2021
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA ACTAVIS 5 mg/ml	pic. oft.-sol.	5mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	13820	2021
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA INFOMED 5 mg/ml	sol. perf.	5mg/ml	INFOMED FLUIDS S.R.L.	ROMANIA	13706	2021
LEVONORGESTRELUM	EMERGANA 1,5 mg	compr.	1,5mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13678	2021
LEVOTHYROXINUM	EUTHYROX 75 µg	compr.	75 µg	MERCK ROMANIA SRL	ROMANIA	13813	2021
LEVOTHYROXINUM	EUTHYROX 125 µg	compr	125 µg	MERCK ROMANIA SRL	ROMANIA	13814	2021

MEMANTINUM	MEMANTINA GRINDEKS 10 mg	compr. film.	10mg	AS GRINDEKS	LETONIA	13730	2021
MEROPENEMUM	MEROPENEM ATB 500 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	500mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	13743	2021
MEROPENEMUM	MEROPENEM ATB 1000 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	1000mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	13744	2021
METAMIZOLUM NATRIUM	NOVOCALMIN 500 mg	compr.	500mg	ANTIBIOTICE SA	ROMANIA	13756	2021
MIDAZOLAMUM	MIDAZOLAM DESITIN 2,5 mg	solutie bucofaringiana	2,5 mg/0.5ml	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	GERMANIA	13648	2021
MIDAZOLAMUM	MIDAZOLAM DESITIN 10 mg	solutie bucofaringiana	10 mg/2ml	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	GERMANIA	13651	2021
MIDAZOLAMUM	MIDAZOLAM DESITIN 7,5 mg	solutie bucofaringiana	72,5mg/ 1.5ml	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	GERMANIA	13650	2021
MIDAZOLAMUM	MIDAZOLAM DESITIN 5 mg	solutie bucofaringiana	5 mg/1ml	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	GERMANIA	13649	2021
NATRII CHLORIDUM	CLORURA DE SODIU STADA HEMOFARM 9 mg/ml	sol. perf.	9mg/ml	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMANIA	13757	2021
OXIGENUM	OXIGEN MEDICINAL MESSER	gaz medicinal comprimat		MESSER ROMANIA GAZ S.R.L.	ROMANIA	13721	2021
PACLITAXELUM	PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	6mg/ml	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	13701	2021
PALONOSETRONUM	FERANT 250 micrograme	sol inj.	250 micrograme	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	13787	2021

PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SANOSAN 500 mg	compr.	500mg	SANOSAN S.R.L.	ROMANIA	13719	2021
PEMETREXEDUM	PEMETREXED SUN 100 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	100mg	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	13690	2021
PEMETREXEDUM	PEMETREXED SUN 500 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	500mg	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	13691	2021
PEMETREXEDUM	PEMETREXED SUN 1000 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	1000mg	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	13692	2021
PEMETREXEDUM	PEMETREXED EVER PHARMA 25 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	25mg/ml	EVER VALINJECT GMBH	AUSTRIA	13663	2021
PHENYLEPHRINUM	FENILEFRINA HYPERICUM 50 micrograme/ml	sol. inj. in seringa preumpluta	50micrograme /ml	HYPERICUM S.R.L.	ROMANIA	13751	2021
PLANTE	CYNARIX 55 mg	draj.	55mg	PHARMAZEUTISHCE FABRIK MONTAVIT GMBH	AUSTRIA	13732	2021
PLANTE (TINCTURA DIN FLORI DE ARNICA)	ARNITHEI GEL	gel		DR. THEISS NATURWAREN GMBH	GERMANIA	13750	2021
PREDNISOLONUM	ULTRACORTENOL 5 mg/g	ung. oft.	5mg/g	AGEPHA PHARMA S.R.O.	SLOVACIA	13680	2021
PROTOXID DE AZOT + OXIGEN	SERYNOX 50% / 50%	gaz medicinal comprimat	50%/50%	MESSER ROMÂNIA GAZ S.R.L.	ROMANIA	13784	2021

RASAGILINUM	RALAGO 1 mg	compr.	1mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13667	2021
RASAGILINUM	RASAGILINA EGIS 1 mg	compr.	1mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	13777	2021
RISPERIDONUM	RISPERIDONA TEVA 25 mg	pulb+solv. pt. susp. inj. cu elib. prel.	25mg	TEVA B.V.	OLANDA	13778	2021
RISPERIDONUM	RISPERIDONA TEVA 37,5 mg	pulb+solv. pt. susp. inj. cu elib. prel.	37,5mg	TEVA B.V.	OLANDA	13779	2021
RISPERIDONUM	RISPERIDONA TEVA 50 mg	pulb+solv. pt. susp. inj. cu elib. prel.	50mg	TEVA B.V.	OLANDA	13780	2021
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA VILLERTON 2 mg/ml	sol. perf.	2 mg/ml	VILLERTON INVEST S.A.	LUXEMBURG	13645	2021
SILDENAFILUM	SILDENAFIL TEVA 20 mg	compr. film.	20mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	13834	2021
SPIRONOLACTONUM	SPIRONOLACTONA BIOEEL 25 mg	compr.	25mg	BIO EEL S.R.L.	ROMANIA	13705	2021
SULFASALAZINUM	SULFASALAZINA EN 500 mg	compr. gastrorez.	500mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13702	2021
SUNITINIBUM	SUNITINIB ZENTIVA 12,5 mg	caps.	12,5mg	ZENTIVA, K.S.	REP. MOLDOVA	13696	2021
SUNITINIBUM	SUNITINIB ZENTIVA 25 mg	caps.	25mg	ZENTIVA, K.S.	REP. MOLDOVA	13697	2021
SUNITINIBUM	SUNITINIB ZENTIVA 37,5 mg	caps.	37,5mg	ZENTIVA, K.S.	REP. MOLDOVA	13698	2021

SUNITINIBUM	SUNITINIB ZENTIVA 50 mg	caps.	50mg	ZENTIVA, K.S.	REP. MOLDOVA	13699	2021
SUNITINIBUM	SUNITINIB G.L. PHARMA 12,5 mg	caps.	12,5mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13815	2021
SUNITINIBUM	SUNITINIB G.L. PHARMA 25 mg	caps.	25mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13816	2021
SUNITINIBUM	SUNITINIB G.L. PHARMA 50 mg	caps.	50mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13817	2021
TADALAFILUM	TADALAFIL ARISTO PHARMA 5 mg	compr. film.	5mg	ARISTO PHARMA GMBH		13674	2021
TADALAFILUM	TADALAFIL ARISTO PHARMA 10 mg	compr. film.	10mg	ARISTO PHARMA GMBH		13675	2021
TADALAFILUM	TADALAFIL ARISTO PHARMA 20 mg	compr. film.	20mg	ARISTO PHARMA GMBH		13676	2021
TAMSULOSINUM	TAMSULOSIN AUROBINDO 0,4 mg	compr. cu elib. prel.	0,4mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13727	2021
TENOFOVIRUM DISOPROXIL	TENOFOVIR STADA 245 mg	compr. film.	245mg	STADA M&D SRL	ROMANIA	13736	2021
TERBINAFINUM	TAFICEN 10 mg/g	crema	10mg/g	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	13783	2021
TERBINAFINUM	EXOTERFYN 78,22 mg/ml	lac de unghii medicamentos	78,22mg/ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	13685	2021
TETRYZOLINUM	VISINE NOVO 0,5 mg/ml	pic. oft., sol.	0,5mg/ml	MCNEIL HEALTHCARE (IRELAND) LIMITED	IRLANDA	13725	2021
TICAGRELOR	ATIXARSO 60 mg	compr. film.	60mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13741	2021
TICAGRELOR	ATIXARSO 90 mg	compr. film.	90mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	13742	2021

TICAGRELOR	IGZELYM 60 mg	compr. film.	60mg	MYLAN IRELAND LIMITED	IRLANDA	13810	2021
TICAGRELOR	IGZELYM 90 mg	compr. film.	90mg	MYLAN IRELAND LIMITED	IRLANDA	13811	2021
TIOTROPIUM	DILOCHOB 18 micrograme	caps. cu pulb. de inhal.	18 micrograme	ZENTIVA GROUP K.S.	REPUBLICA CEHA	13788	2021
TOXINA BOTULINICA DE TIP A	BOCOUTURE 50 unitati	pulb. pt. sol. inj.	50 unitati	MERZ PHARMACEUTICALS GMBH	GERMANIA	13769	2021
TOXINA BOTULINICA DE TIP A	BOCOUTURE 100 unitati	pulb. pt. sol. inj.	100 unitati	MERZ PHARMACEUTICALS GMBH	GERMANIA	13770	2021
TRAMADOLUM	TRAMADOL KALCEKS 50 mg/ml	sol inj./perf.	50mg/ml	AS KALCEKS	LETONIA	13654	2021
TRAVOPROSTUM	TRAVAPRESS 40 micrograme/ml	pic. oft., sol.	40micrograme /ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	13807	2021
URAPIDILUM	URAPIDIL KALCEKS 25 mg	sol inj./perf.	25mg	AS KALCEKS	LETONIA	13831	2021
URAPIDILUM	URAPIDIL KALCEKS 50 mg	sol inj./perf.	50mg	AS KALCEKS	LETONIA	13832	2021
VACCIN GRIPAL INACTIVAT	VAXIGRIP TETRA	susp. inj. in seringa preumpluta		SANOFI PASTEUR	FRANTA	13752	2021
VALGANCICLOVIRUM	VALGANCICLOVIR ZENTIVA 450 mg	compr. film.	450mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	13726	2021
VANCOMYCINUM	VANCOMICINA ROMPHARM 1000 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	1000mg	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	13671	2021

VASOPRESINUM (ARGIPRESINUM)	REVERPLEG 40 U.I./2 ml	conc. pt. sol. perf.	40U.I./2ml	ORPHA-DEVEL HANDELS UND VERTRIEBS GMBH	AUSTRIA	13679	2021
VINPOCETINUM	VINPOCETINA ATREIZA 5 mg	compr.	5mg	COVEX S.A.	SPANIA	13659	2021
VINPOCETINUM	VINPOCETINA ATREIZA 10 mg	compr.	10mg	COVEX S.A.	SPANIA	13660	2021
VORICONAZOLUM	VORICONAZOL ACCORDPHARMA 200 mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z O.O.	POLONIA	13682	2021
XYLOMETAZOLINUM	XYLO-NASAL 1 mg/ml	pic. nazale, sol.	1mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	13735	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. I 2021

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Tara Deținătoare	Nr. APP	
ADALIMUMABUM	YUFLYMA 40 mg	sol inj. in seringa preumpluta	40mg/0,4ml	CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT.	UNGARIA	1513	2021
ADALIMUMABUM	YUFLYMA 40 mg	sol inj. in stilou injector preumplut	40mg/0,4ml	CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT.	UNGARIA	1513	2021
BALOXAVIR MARBOXIL	XOFLUZA 20mg	compr. film.	20mg	ROCHE REGISTRATION GMBH	GERMANIA	1500	2021
BALOXAVIR MARBOXIL	XOFLUZA 40 mg	compr. film.	40mg	ROCHE REGISTRATION GMBH	GERMANIA	1500	2021
BEVACIZUMABUM	OYAVAS 25 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	25 mg/ml	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	1510	2021
BEVACIZUMABUM	ALYMSYS 25 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	25mg/ml	MABXIENCE RESEARCH SL	SPANIA	1509	2021
DOLUTEGRAVIRUM	TIVICAY 5 mg	compr. dispersabile	5mg	VIIV HEALTHCARE BV	OLANDA	892	2021
FEDRATINIBUM	INREBIC 100 mg	caps.	100mg	CELGENE EUROPE B.V.	OLANDA	1514	2021
OFATUMUMAB	KESIMPTA 20mg	sol inj. in stilou injector preumplut	50mg/ml	NOVARTIS IRELAND LIMITED	IRLANDA	1532	2021

RISDIPLAMUM	EVRYSDI 0,75 mg/ml	pulb. pt. sol. orala	0,75 mg/ml	ROCHE REGISTRATION GMBH	GERMANIA	1531	2021
SELPERCATINIBUM	RETSEVMO 80 mg	caps.	80 mg	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	OLANDA	1527	2021
SELPERCATINIBUM	RETSEVMO 40 mg	caps.	40 mg	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	OLANDA	1527	2021
SOMAPACITANUM	SOGROYA 10 mg/1,5 ml	sol inj. in stilou injector (pen) preumplut	10mg/1,5ml	NOVO NORDISK A/S	DANEMARCA	1501	2021
TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM	ENHERTU 100 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	100mg	DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH	GERMANIA	1508	2021
VACC. COVID-19 (Ad26.COV2-S[recombinant])	COVID-19 Vaccine Janssen suspensie injectabila	suspensie injectabila		JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV	BELGIA	1525	2021
VACC. COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])	VAXZEVRIA	suspensie injectabila		ASTRAZENECA AB	SUEDIA	1529	2021
VACC. TIP ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)	SPIKEVAX dispersie injectabila	dispersie injectabila	100micrograme/ doza	MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L	SPANIA	1507	2021