

Ministerul Sănătății Nr. 1.098 din 30 iunie 2021
Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 647 din 30 iunie 2021

ORDIN

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

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

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

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 4.742/2021 al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 1.977 din 30.06.2021 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

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

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. I - Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista

cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

Ministrul sănătății,
Ioana Mihăilă

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Adrian Gheorghe

Anexă

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

1. La anexa nr. 1, după poziția 269 se introduc trei noi poziții, pozițiile 270 - 272, cu următorul cuprins:

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

2. La anexa nr. 1, în tabel, poziția 192 se modifică și va avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
192	L01XX71	TISAGENLECLEUCEL

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 34 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Indicație:

Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de: terapie combinată cu alte medicamente hipoglicemiante: metformin, sulfoniluree, pioglitazona, insulina, inclusiv iSGLT2 când acestea, împreună cu dieta și exercițiile 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 pacienții necontrolați sub terapia anterioară,

2. Triplă terapie:

a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și o sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

b. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și pioglitazona la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și ISGLT2 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

d. Dulaglutid în asociere cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

III. Doze și mod de administrare

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

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

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

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

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

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vârsta > 75 de ani este foarte limitată iar la aceștia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată < 90 și > 15 ml/minut/1,73 m²). Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale

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

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastrointestinale. Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienților cu insuficiență renală deoarece aceste evenimente (greață, vărsături, și/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcției renale.

Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienți cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.

Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența 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 și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia.

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

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

Pacienți cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:

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

Mențiune: la pacienții la care s-a făcut o intervenție 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 evidență 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 și clopidogrel (nivel de evidență C, clasa de recomandare 1)
- Pacienții cu alergii/intoleranță la aspirină

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

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

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

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

- în cazul tratamentului conservator 300 mg

- în cazul tratamentului intervențional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) inițial o doză de 300 - 600 mg,

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

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

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

- în cazul opțiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienții cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS și trombolitice;

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

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

La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doză de încărcare.

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurențe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja tratați cu acid acetyl-salicilic, sau cu intoleranță la aspirină, Clopidogrelul va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situația în care acești pacienți au comorbidități care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicație) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicație de revascularizare intervențională, se poate prescrie combinația între Clopidogrelul 75 mg și acid acetyl-salicilic 75 - 100 mg/zi.

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

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

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

Pacienți adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:

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

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

La pacienții cu boală arterială periferică dovedită doza zilnică de clopidogrel în prevenție secundară este 75 mg.

III. Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

IV. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

V. Prescriptori

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

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Definiția afecțiunii:

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilia A) sau FIX (hemofilia B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și 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 și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariția anticorpilor este una dintre **cele mai serioase complicații** ale terapiei de substituție la pacienții 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 pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

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

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafață a trombocitelor, GPIIb/IIIa (ITG α IIb β 3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor și o retracție redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă și poate duce la episoade de sângerare letală.

II. Stadializarea afecțiunii:

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienții cu hemofilia A, iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea

pacienților cu hemofilie și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.

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

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienți cu hemofilie dobândită, indiferent (Erată G&G: indiferent) de vârstă sau sex
- pacienți cu deficit congenital de factor VII
- pacienți cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu ușurință

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

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

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

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficientă în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții 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 injecție cu 270 μg/kg.**

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

Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 μg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și 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/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

b. Hemofilia dobândită

Doze și intervalul dintre doze

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

c. Deficit de factor VII

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze. Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 μg/kg corp la fiecare 4 - 6 ore, până la obținerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual.

d. Trombastenia Glanzmann

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

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

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

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de soarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

- reacții adverse:

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse **sunt rare** (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni) etc.

- comorbidități

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 potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- Nonresponderi

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 μg/kg și de 90,5% pentru doza unică de 270 μg/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

- noncompliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg **crește complianța la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

VII. Reluare tratament: (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 competență în hematologie

- medici de specialitate anestezie și terapie intensivă

- medici pediatri (Erată G&G: pediatri)

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Indicații

1. Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II). Această indicație se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicație ce face obiectul unui contract cost-volum;

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

3. Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului. Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de genunchi se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

Prevenirea tromboemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de șold se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Indicația 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

Pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:

- insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejecție VS reduse) - 1 punct

- hipertensiune arterială (valori tensionale în repaus de peste 140/90 mm Hg la cel puțin 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 hipoglicemizante orale și/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

Indicația 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți.

Pacienți cu:

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

Indicația 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

- Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau a genunchiului.

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

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance de creatinină 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance de creatinină 15 - 29 ml/min), doza recomandată pentru prevenirea AVC la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară este de 15 mg o dată pe zi;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni 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, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamină K, cu excepția protocoalelor de comutare de la un anticoagulant la altul (switch terapeutic) sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea rivaroxabanum la pacienții purtători de proteze valvulare;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;
- Administrarea de rivaroxabanum trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc scăzut de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție 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 intervenție/procedură;

- Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu rivaroxabanum la pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație 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 antagoniști ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral: inițierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 3.0 ;

- De la antagoniști ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP, EP: inițierea 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 puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu antivitamine K, după care se determină INR iar administrarea concomitentă de rivaroxabanum și antivitamine K se continuă până la atingerea unui INR de ≥ 2 .

V. Administrare

Indicația 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).

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

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

- La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent și fără insuficiență 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.

Indicația 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți.

- 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 puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă);

- La pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă în antecedente, trebuie luată în considerare o durată

mai lungă a tratamentului, iar doza de rivaroxaban este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi.

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

Indicația 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni.

VI. Monitorizarea tratamentului

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare, și întreruperea administrării în cazul apariției de hemoragii severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util.

- Administrarea de rivaroxaban în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește (Erată G&G: ceea ce privește) prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

VII. Prescriptori:

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

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

- pentru indicația 3: medici din specialitatea ortopedie și traumatologie."

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

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

I. Indicații și criterii de includere

Adulți (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) și dislipidemie mixtă primară

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

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemizante la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau

- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemizante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

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

II. Doze și mod de administrare

Doza inițială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienții care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului ($> 60\%$), tratamentul poate fi inițiat 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 funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul inițierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcție de riscul cardiovascular specific al pacientului și răspunsul acestuia la tratament.

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați 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.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

Clase de risc	Ținta de LDL-colesterol
RCV foarte crescut	Indivizi cu cel puțin 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 și AIT și BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative ($>$

	50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide. <ul style="list-style-type: none"> • DZ cu afectare de organ țintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 și durată > 20 de ani • BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 m²) • Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major • SCORE $\geq 10\%$. 	
RCV crescut	Indivizi cu: <ul style="list-style-type: none"> • Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA $\geq 180/110$ mmHg • Hipercolesterolemie familială fără alt FR major • Pacienții cu DZ cu durată ≥ 10 ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali • BRC moderată (RFGe = 30 - 59 mL/min/1,73 m²) • SCORE $\geq 5\%$ și < 10% 	< 70 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV moderat	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienți cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durată < 10 ani și fără FR adiționali • SCORE $\geq 1\%$ și < 5% 	< 100 mg/dl
RCV scăzut	• SCORE < 1%	< 115 mg/dl

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

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

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

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare. Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

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 ținta 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 inițial 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. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Precauții de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab și inițiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m²).

Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

VII. Prescriptori

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

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

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

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

C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.

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

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

G. Pacienți cu sindrom de tija hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumurale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

H. Pacienți cu Boala Cushing, cu persistența bolii post chirurgical și/sau radioterapie, sau pacienți cu Boala Cushing forma severă, în vederea pregătirii intervenției chirurgicale.

I. Pacienți cu adenoame hipofizare nefuncționale, persistente și evolutive post chirurgie și/sau radioterapie.

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

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență 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 funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficiența hepatică sau renală severă;
- excluderea prezenței 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 complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

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

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

- În cazul macroprolactinoamelor și:

- 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 intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

4. Evaluări hormonale și imagistice (RMN) pentru pacienții cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncțional

- Istoricul tratamentelor anterioare
- Dovada RMN a persistenței bolii și a caracterului sau evolutiv
- Dozări hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazonă 1 mg)

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

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

b. existența insuficienței hipofizare asociate;

c. dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

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

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

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

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

În cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropici hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin 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 excepția adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienții cu prolactinom:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

inițiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor < 2 x normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL > 2 x normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar
- Neinfluențarea parametrilor hormonalți în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la inițierea tratamentului

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

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția paciențelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)

- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.
- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/săpt în cazul adenoamelor nefuncționale.

- Absența diminuării parametrilor hormonalți (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.

VI. PRESCRIPTORI

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

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85 cod (G003N): DCI FOLLITROPINUM ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

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

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

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

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

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin și masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

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

Un protocol obișnuit 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 obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 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 inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

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

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

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și 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 funcție de răspunsul individual, se poate crește 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 obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

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

Bărbați infertili cu deficite hormonale

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

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA SEXUL MASCULIN:

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 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 menține doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului

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

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

În cazul unui răspuns absent:

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

În cazul unui răspuns prezent:

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

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

În cazul unui răspuns absent:

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

În cazul unui răspuns prezent:

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

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

În cazul unui răspuns absent:

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

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

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

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

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

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

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale

(disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

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

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

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

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigații imunologice
- Investigații genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

Investigații generale

- **Examen clinic general: înălțime, greutate, palpate abdomen, examenul genital - volum testicular, pilozitate**

- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B și HIV
- Spermocultură
- Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron
- Ecografie testiculară & prostată
- PSA
- Funcție hepatică (Erată G&G: hepatică), glicemie, sideremie transaminaze

- Spermogramă - înainte de inițiere

Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- Alte analize hormonale: funcție tiroidiană, prolactină,
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Investigații genetice
- feritină, transferină, CTLF
- investigații imunologice

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI PACIENTELOR DE SEX FEMININ:

A. Ecografie transvaginală

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

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

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

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

Se urmărește ecografic:

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

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

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

Analize hormonale suplimentare:

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

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

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

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

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

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

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

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal

- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduită terapeutică:

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

Forma medie:

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

Conduită terapeutică:

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

Formă severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduită terapeutică:

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

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

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

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc PENTRU SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

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

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI SEX MASCULIN:

- Spermogramă
- ±Spermocultură
- Testosteron

Criterii de eficiență a tratamentului

- Valori ale testosteronului în limite normale
- Spermogramă - obținere spermatozoizi viabili

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficiența primară ovariană
- pentru (Erată G&G: pentru) sexul masculin - tumori testiculare, creșteri PSA - suspiciune carcinom de prostată

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

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

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

10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 96 cod (H011Q): DCI SOMATROPINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Definiția afecțiunii

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

În 65 - 70% din cazuri, cauza e deleția parțială 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 translocării la nivelul cromozomului 15. Repartiția pe sexe este 1:1. Incidență - 1:25.000 nou-născuți vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătățirea creșterii lineare în copilărie, atingerea taliei ținte finale și îmbunătățirea compoziției corporale. Dacă se inițiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depășesc 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 și respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvențial.

Pe baza anamnezei și examenului clinic se stabilește indicația de testare genetică; semnele și simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalați, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de inițierea 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 - înălțime, greutate, indice de masă corporală, circumferință abdominală, ± pliuri cutanate, status pubertar Vârstă osoasă - pentru pacienții pediatrici Funcție tiroidiană - TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal - indicație de evaluare individualizată, în funcție de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH și cortizolului Ax GH-IGF1 - determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienții adulți), la copii ele NU sunt considerate esențiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH Dacă vârsta ≥ 6 ani - evaluare metabolică - hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranță la glucoză pentru pacienții 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 compoziție corporală - DXA sau bioimpedanță
Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutrițională (pediatru/endocrinolog/diabetolog/dietetician)	Jurnal de dietă Evaluare compoziție dietă Evaluare consum de calorii Controlul alimentelor disponibile
Neurologie și psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie - la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respirație în somn, sforăit, vegetații adenoide Recomandări posibile - amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatori - monitorizare pulsoximetrică în somn Studiu polisomnografic
Ortopedie pediatrică	Radiografie coloană vertebrală - evaluare risc scolioză

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

Contraindicații de inițiere terapie - obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicații: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat,

apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatotropin sau la excipienții acestuia, sarcina.

IV. Tratament - doze, mod de administrare

Pacienți de vârstă pediatrică - terapia se inițiază cu doze de 0,5 mg/m², cu ajustarea dozelor la 3 - 6 luni în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m².

În perioada de tranziție - 0,1 - 0,2 mg/zi, în funcție de prezența edemelor, tratament și sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depășirea nivelului superior al intervalului de referință pentru laboratorul folosit.

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

Această indicație se codifica la prescriere 858

V. Monitorizare

Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătățirea compoziției corporale, creșterea calității vieții, raportate la apariția/agravarea comorbidităților și/sau apariția efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 - 6 luni monitorizare auxologică - greutate, înălțime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertății atât la sexul masculin cât și la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică și la vârsta medie pubertară.

- La 6 - 12 luni evaluare compoziție corporală - circumferință abdominală și/sau pliuri cutanate și/sau DXA sau bioimpedanță - pentru determinarea procentuală a grăsimii și 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 și cu apnee ușoară/absența 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 și simptome de apnee obstructivă și/sau infecție respiratorie

- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei - la nevoie

- Monitorizare la 6 luni a funcției 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 și/sau HbA1c, OGTT)

- Evaluare psihiatrică - dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă

- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent - inclusiv cu nutriționist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

Criterii de întrerupere a terapiei:

- Apneea de somn severă

- Epifizioliza

- Apariția crizelor comițiale

- Dezvoltarea unei neoplazii

- Oricare din contraindicațiile inițierii terapiei.

Criterii de scădere a dozelor:

- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicații ortopedice cu excepția epifiziolizei
- Apariția rezistenței la insulină

VI. Considerații ale terapiei în perioada de tranziție - după vârsta osoasă de 14 ani la fete și 16 ani la băieți se oprește tratamentul și după 3 - 6 luni de pauză se identifică pacienții cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare definește deficitul de GH și 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 și diagnosticul molecular (București, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Cluj-Napoca, Constanța)."

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 99 cod (H05AA02): DCI TERIPARATIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situații:

1. Pacienții cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică - (vezi și Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza). Aceștia prezintă cel puțin una din următoarele:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea unui tratament antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate nu este posibilă sau este alterată major)
- probabilitate **foarte mare** de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

2. Pacienții **cu risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbktiv.

2.1. Riscul crescut de fractură se definește conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică (vezi și Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza) la pacienții care au oricare din următoarele:

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

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

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

3. Pacienții **cu risc crescut** de fractură la care tratamentul antiresorbktiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse. Pentru definiția riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

Anexa Nr. 1

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

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
 - apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
 - pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate DXA*** (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.

3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei nejustificate medical)

4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:

- copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcina și alăptarea;
- hipercalcemie preexistentă;
- hiperparatiroidismul;
- insuficiență renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori:

Inițierea (Erată G&G: Inițierea) și continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;

- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.

- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (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. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):

- fosfatază alcalină;

- calcemie;

- PTH;

- 25OH vitamina D;

- TSH, fT4;

- osteocalcina și cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;

2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);

3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
4. Evaluare biochimică:
 - fosfatază alcalină;
 - calcemie;
 - 25OH vitamina D;
 - osteocalcină, cross-laps.

NOTĂ:

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

• Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:

- identifică criteriile de excludere;
- au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
- în caz de necompliance a tratamentului."

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

Indicații: boli neurologice degenerative/inflamator-imune

I. Utilizare în condiții de spitalizare de scurtă durată într-o secție de neurologie

Criterii de includere în tratament:

- pacienți cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) - tratament (Erată G&G: tratament) de consolidare a remisiunii

- pacienți cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi - tratament de consolidare a remisiunii

- pacienți cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie

- pacienți cu afecțiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen

Tratament:

Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 2 - 5 zile

Repetiția curelor la 4 - 6 săptămâni

II. Utilizare în condiții de spitalizare în secția de neurologie sau terapie intensivă neurologică

Criterii de includere în tratament:

- pacienți cu poliradiculonevrita acută Guillain Barre

- pacienți cu decompensări acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune

- tratamentul acut al crizei miastenice

Tratament:

Doza: 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 5 zile

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

B: Indicații: Imunodeficiențele primare

I. Criterii de includere

Pacient 0 - 18 ani și adulți, cu unul dintre următoarele diagnostice:

1. Imunodeficiențe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:
 - Agamaglobulinemie
 - Imunodeficiență comună variabilă
 - Sindroame hiper IgM
 - Deficit simptomatic de subclase de IgG*) care nu răspunde la antibioterapia profilactică
 - Deficiențe simptomatice de anticorpi specifici**) care nu răspund la vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic conjugat și nici la antibioterapia profilactică
 - Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a miciei copilării***)
2. Imunodeficiențe combinate severe
3. Imunodeficiențe combinate
4. Imunodeficiențe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge)
5. Alte imunodeficiențe primare

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

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

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

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

Reacția anafilactică la Ig i.v. reprezintă contraindicație de administrare a aceluiași produs.

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

III. Tratament:

- la începutul tratamentului, doza este 0.4 - 0.8 g/kgc la interval de 3 - 4 săptămâni;
- dozele ulterioare vor fi individualizate (mai mici/mai mari, mai rare/mai dese) pentru fiecare bolnav astfel încât nivelele de IgG înainte de administrare să se mențină în valori normale pentru vârstă și să fie liber de infecții.;
- doza va fi rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de flacoane (**se va folosi întotdeauna un număr întreg de flacoane !**).

IV. Precauții. Atenționări

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

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

Se vor respecta cu strictețe vitezele de infuzie precizate în prospect, în funcție și de toleranța pacientului.

Pacienții care au în istoric o reacție anafilactică (nu reacție transfuzională simplă cu hemoliză!) la produse din sânge, pot fi testați pentru prezența anticorpilor anti IgA înaintea începerii tratamentului cu imunoglobulina i.v. Dacă testarea nu este posibilă, se va prefera un produs cu administrare subcutanată, iar - dacă nu există această opțiune- se va alege un produs cât mai sărac în IgA, se va folosi premedicație și se va pregăti de fiecare dată trusa de urgență (adrenalină, corticosteroid, antihistaminic, soluție cristaloidă).

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

V. Schimbarea terapiei

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

La indicația medicului curant și dacă familia și pacientul sunt de acord, se poate trece la tratament de substituție cu imunoglobulină pe cale subcutanată.

VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice și a evoluției sub tratament

- nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitul pur de anticorpi și minim 800 mg/dl pentru deficitul combinat sau la pacienții cu bronșiectazie; uneori, poate fi necesar chiar și un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP și complicații ale acestora;

- doza folosită trebuie să asigure protecție față de infecțiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) și nu față de orice infecție;

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

VII. Întreruperea tratamentului

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

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

13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

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

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

DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- sindroame de imunodeficiență primară:
- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiențe combinate
- deficite de subclasă IgG
- deficite anticorpice specifice

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiențe combinate
- deficite de subclasă IgG cu infecții recurente
- deficite anticorpice specifice

SELECȚIA PACIENȚILOR

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

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

- au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil
- administrarea intravasculară oferă fluctuații mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, și în consecință prezintă infecții frecvente și/sau necesită administrare mai frecventă
- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital
- au o profesie sau un regim de viață care nu permite prezența lunară la spital pentru administrarea intravasculară
- solicită această cale de administrare

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

Eligibilitatea pacientului

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

Pentru aceasta, pacientul/îngrijitorul trebuie:

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare)

- Să înțeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită

- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a-și ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unității sanitare prin care se derulează programul

Contraindicații ale administrării IgSC și FSCIg

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază

- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacității de a înțelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută

Încetarea administrării IgSC și FSCIg

- la cererea pacientului/tutorei legal
- pacient necompliant
- evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte
- reacții severe la locul de administrare
- reacție de hipersensibilitate severă la substanța activă, hialuronidază (Hyqvia) sau oricare dintre excipienți
- oricare dintre situațiile care contraindică administrarea de IgSC și FSCIg

TRATAMENT:

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficienței.

Administrarea subcutanată, atât pentru IgSC cât și pentru FSCIg se inițiază în spital după ce pacientul/părintele sau tutorele legal a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul/părintele și-a însușit 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 îngrijește pacientul.

Scheme de administrare

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

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

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

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

Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii unor nivele plasmatiche mai constante.

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

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

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

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

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care crește permeabilitatea țesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a țesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstițiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 0,5 zile. Hialuronidaza recombinantă umană din HyQvia acționează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile și permeabilitatea țesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

La fiecare infuzie, inițial se va administra subcutanat și în același loc hialuronidaza și apoi imunoglobulina.

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

Tabelul 1.

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

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

Tabelul 2. Inițierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 3 săptămâni

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

Tabelul 3. Inițierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 4 săptămâni

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

După perioada de inițiere se continuă administrarea de HyQvia la un interval de 3 și respectiv 4 săptămâni în funcție de regimul ales.

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

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

- se administrează o doză de încărcare de 0,1 g/kg/doză 4 - 5 zile consecutiv
- după atingerea stării de echilibru a concentrațiilor de IgG, se administrează doze de întreținere 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 și a intervalului dintre administrări se face în funcție de nivelul concentrației minime plasmatică și de frecvența infecțiilor.

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

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

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

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

Se administrează aceeași doză săptămânală dar se inițiază cu o viteză de administrare mai mică, cu creșterea progresivă a acesteia.

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

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

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

Mod de administrare

• Calea subcutanată

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

- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare

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

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

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

- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu strictețe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• Calea intramusculară

- Se utilizează în cazuri excepționale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată și numai pentru imunoglobulinele care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, CutaQuig);

- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatiche dorite de Ig

- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat.

Monitorizarea în cursul administrării (IgSC și FSCIg)

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

- înainte de administrare

- la încheierea administrării

- se va observa pacientul cel puțin pentru 20 de minute după terminare.

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

Locul de administrare

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

Nu se recomandă rotarea locului de injectare - utilizarea aceluiași loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacție și de roșeață care pot să apară după administrarea de IgSC.

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

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

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

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

Tabelul 8. Atenționări speciale

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

Tabelul 9. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacție la locul de injectare (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluați alergia la leucoplast - utilizați leucoplast hipoalergenic - Evaluați diametrul acului - alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat - Evaluați lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic - Evaluați locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular - Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site - Evitați injectarea Ig în stratul intradermic - verificați dacă vârful acului este uscat înainte de introducere - Schimbați locul de infuzie - Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice
Scurgere la locul de injectare	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluați acul - asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat - Evaluați locul de inserție - dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul - Evaluați lungimea acului - dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului - Evaluați volumul de infuzie - reduceți volumul per site - Evaluați viteza de infuzie - reducerea acesteia poate fi utilă
Disconfort extrem datorat acului	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluați lungimea acului - asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal - Asigurați-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic - Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice
Timp de infuzie prea lung	<ul style="list-style-type: none"> - Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei - Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri - Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acesteia să nu fie descărcată
Refluarea sângelui	<ul style="list-style-type: none"> - Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc

CONTRAINDICAȚII:

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

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție 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 și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 3 luni.
 - După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
 - În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferența cu testele serologice.

• După administrarea de imunoglobulină umană normală, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentrației de haptoglobină și testului Coombs).

Copii și adolescenți

Nu există atenționări sau precauții specifice sau suplimentare pentru copii și adolescenți.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

REAȚII ADVERSE:

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,

- când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau

- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariției de reacții adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potențialelor complicații:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienții nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală

- monitorizarea cu atenție a pacienților pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

• pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții 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 monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare

• toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

Reacțiile de hipersensibilitate:

- Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca acești pacienți să fie tratați cu precauție.

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic (erupții, prurit, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

- În funcție de severitatea reacțiilor asociate și practica medicală, administrarea unei premedicații poate preveni apariția acestui tip de reacții.

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

Tromboembolism.

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

- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și 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 precauție.

- Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică și dureri toracice și trebuie sfătuiți să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariției acestor simptome.

- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

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

Tabelul 10. Managementul efectelor adverse la domiciliu

Reacție	Acțiune 1	Acțiune 2
Ușoară (frecvent cutanată) Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție	Aplică gheață la locul afectat	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit Tumefacția trebuie să se rezolve în 24 - 48 h
Moderată Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate	Oprește infuzia pentru 30 de minute	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse.
Severă Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează	Oprește infuzia Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau așează-te (Erată G&G: așază-te) confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din unitățile sanitare care derulează PROGRAMUL NAȚIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE, pentru sindroamele de imunodeficiență primară."

14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. INTRODUCERE

I.1. Definiție/Nomenclatură

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

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

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică a tractului respirator și inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;

- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică și frecventă capilarită pulmonară în asocieră cu vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune în absența inflamației granulomatoase;

- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPa), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică și bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali și eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;

- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

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

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

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

I.2. Epidemiologie

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

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA și PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPa fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidență anuală pentru GPA, PAM și GEPa sunt respectiv 2,1 - 14,4, 2,4 - 10,1 și 0,5 - 3,7/milion, prevalența

vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 - 184/milion. Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru GPA, PAM și GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 - 91%, 45 - 76% și 60 - 97%.

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

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

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

II.2. Evaluare

- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activității bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe și sisteme afectate și evaluarea stării de sănătate.

- Evaluarea activității bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin activă.

- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.

- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

III. TRATAMENT

III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecția terapiei fiind făcută în funcție de forma de boală, terapiile anterioare, complicațiile induse de boală sau de tratament și caracteristicile individuale ale pacientului.

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

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

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:

- terapia de inducție a remisiunii cu durată de 3 - 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiție rapidă a inflamației organelor și sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asocieră cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. "Ținta

terapii de inducție" la 3 - 6 luni este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în absența terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absența tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison \leq 10 mg/zi).

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

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

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

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menținere a remisiunii și care se asociază cu creșterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducție a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.

- terapia formelor rezistente la CF: deși CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienți nu răspund la CF; se definește prin absența scăderii BVAS cu 1 punct sau apariția unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă și mai sigură în această situație.

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

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

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

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

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

1. vârsta peste 18 ani;
2. confirmarea diagnosticului de vasculită ANCA pozitivă:

- pozitivitate pentru ANCA prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA) sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA

în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului), cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

- combinație de simptome/semne și teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA și PAM cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

Pentru pacienții cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa 4).

- biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezența de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici și/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentație doveditoare) numai în situația când este posibilă efectuarea ei;

3. confirmarea gradului de activitate al bolii:

- forme severe active de GPA și PAM de tip boală amenințătoare de organ sau boală amenințătoare de viață (afectare renală severă și progresivă; afectare pulmonară severă și progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă și oculară severă și progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducție a remisiunii) cu BVAS \geq 3.

- asociate cu una dintre următoarele condiții:

4. contraindicații/intoleranță la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:

- hipersensibilizare la CF;

- deteriorare severă a funcției măduvei osoase în special la pacienții care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;

- cistită și obstrucție a tractului urinar;

sau

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

sau

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

sau

7. antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

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

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

III.2.2.1. Tuberculoza

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

TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

III.2.2.2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei biologice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze (Erată G&G: transaminaze) hepatice înainte de inițierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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

- 375 mg/m² săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.

- precedat de

- pulsterapie cu metil prednisolon (1.000 mg/zi), 1 - 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la 5 mg/zi la 5 luni și renunțarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "țintei" terapiei de inducție a remisiunii.

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

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

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

Administrarea rituximabului (original și biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților cu risc crescut de recurență a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menținere a remisiunii până la 5 ani.

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

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

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

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face astfel:

- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)

- Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face cu:

- examen clinic
- investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison \leq 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

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

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face la 24 săptămâni

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face cu:

- examen clinic
- investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison \leq 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

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

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

2. pacienții cu hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

3. pacienții cu infecții cronice active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

4. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric $<$ 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric $<$ 10 mg/dL).

5. pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

6. hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.

7. sarcina și alăptarea.

8. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
10. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
11. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
12. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
13. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
14. pierderea calității de asigurat.

IV. Prescriptori

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

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
 - tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
 - tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
 - boală nou diagnosticată
 - boală cu recădere
 - boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creșterea creatininei (Erată G&G: creatininei) cu > 30%)
 - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
 - antecedente patologice/comorbidități
 - medicație
 - status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv)
 - evaluarea activității bolii conform cu BVAS.
 - evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
 - evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
 - bilanț biologic
 - justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

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

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

Anexa Nr. 1

Birmingham Vasculitis Activity Score - versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absența pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficiența 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 - inflamație glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere încețoșată	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)

<ul style="list-style-type: none"> - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii) 	<ul style="list-style-type: none"> - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creșterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearance-ului (Erată G&G: clearance-ului) creatininei cu > 25%
<p>4. manifestări oto-rino-laringologice</p> <ul style="list-style-type: none"> - secreție nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului 	<p>9. Manifestări neurologice</p> <ul style="list-style-type: none"> - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
<p>5. manifestări pulmonare</p> <ul style="list-style-type: none"> - wheezing - noduli sau cavități - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronșică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficiență respiratorie 	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

<p>1. Manifestări musculo-articulare</p> <ul style="list-style-type: none"> - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită 	<p>7. manifestări vasculare periferice</p> <ul style="list-style-type: none"> - absența pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absența pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicație > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
<p>2. manifestări cutanate și mucoase</p> <ul style="list-style-type: none"> - alopecie - ulcere cutanate - ulcere bucale 	<p>8. manifestări renale</p> <ul style="list-style-type: none"> - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
<p>3. manifestări oculare</p> <ul style="list-style-type: none"> - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică 	<p>9. manifestări neuropsihice</p> <ul style="list-style-type: none"> - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme

<ul style="list-style-type: none"> - afectarea vederii/diplopie - orbie (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucție a peretelui orbital 	<ul style="list-style-type: none"> - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
<p>4. manifestări oto-rino-laringologice</p> <ul style="list-style-type: none"> - pierderea auzului - blocaj nazal/secreție cronică/cruste - colaps al șeii nasului/perforație septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie) 	<p>10. manifestări digestive</p> <ul style="list-style-type: none"> - infarct intestinal/rezecție - insuficiență mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
<p>5. manifestări pulmonare</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respirației - afectarea funcției pulmonare 	<p>11. manifestări toxice medicamentoase</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuficiență gonadală - insuficiență medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
<p>6. manifestări cardiace</p> <ul style="list-style-type: none"> - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive 	

Anexa Nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifați un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

- Nu am probleme în a mă deplasa
- Am unele probleme în a mă deplasa
- Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

- Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
- Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
- Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

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

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

Durere/Stare de disconfort

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

Neliniște/Deprimare

- Nu sunt neliniștit/ă sau deprimat/ă
- Sunt moderat neliniștit/ă sau deprimat/ă
- Sunt extrem de neliniștit/ă sau deprimat/ă

Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteți imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteți imagina este marcată cu 0.

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

Anexa Nr. 4

Criteria de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)

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

15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

I. Indicații:

DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la $\geq 1\%$** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platină

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) și face obiectul unui contract cost-volum.

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. status de performanță ECOG 0-2
3. pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la $\geq 1\%$ (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

III. Criterii de excludere:

1. sarcină/alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficiență renală severă
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active*)
5. istoric de imunodeficiență*)
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun*)
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10 mg prednison zilnic)*)
8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecție HIV, pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumab.*)

**) Nota: pentru criteriile 4 - 8, durvalumab poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depășesc riscurile.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei)

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologică - adaptat la fiecare pacient în parte, în funcție de decizia medicului curant

Evaluare înainte de terapia de consolidare/întreținere cu durvalumab

În vederea inițierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parțială, boală stabilizată).

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariției **unui proces inflamator post-radioterapie** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).

- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având în vedere posibilitatea apariției unei **false progresii de boală**. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, după începerea tratamentului cu durvalumab.

Doza

Doza recomandată de durvalumab este **10 mg/kg**, administrată sub formă de *perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute* o dată la interval de **2 săptămâni sau 1.500 mg la interval de 4 săptămâni**. **Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu IMFINZI 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg.**

Durata tratamentului: până la **progresia bolii** sau **toxicitate** inacceptabilă, sau **maximum 12 luni**.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.

- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcție de planul efectuat de către medicul curant.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Tratamentul cu durvalumab poate determina reacții adverse mediate imun, care necesită o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severității precum și a atitudinii terapeutice.

Reacție adversă	Severitate ^{a)}	Modificarea tratamentului cuse Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu este specifică altceva
Pneumonită imun/boală interstițială mediată pulmonară	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST > 3 - 5 x LSN și/sau bilirubină totală > 1,5 - 3 x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT > 5 - ≤ 8 x LSN sau bilirubină totală > 3 - ≤ 5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	Grad 3 cu AST sau ALT > 8 x LSN sau bilirubină totală > 5 x LSN		
	ALT sau AST > 3 x LSN și bilirubină totală > 2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2 - 4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2 - 4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită/hipopituitarism mediat imun	Grad 2 - 4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2 - 4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică > 1,5 - 3 x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică > 3 x valoarea inițială sau > 3 - 6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică > 6 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu (Erată G&G; tranzitoriu) mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^{b)}	Inițiați tratament cu prednison 2 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^{c)}	Inițiați tratament cu prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea ^{d)}	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

^{a)} Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

^{b)} Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeți prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluție (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroizi trebuie inițiată și continuată cel puțin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

^{c)} Opriți definitiv administrarea Durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează la \leq gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

^{d)} Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- toxicitate inacceptabilă,
- după un tratament de maximum 12 luni
- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a *falsei progresii de boală*, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea oncologie medicală."

16. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

1. Indicația terapeutică

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- la cei care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L \geq 5%*)

**) Pacienții cu carcinom urotelial netratați anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.*

I. Criterii de includere:

- vârsta \geq 18 ani
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
- boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivată inoperabilă.
- status de performanță ECOG 0 - 2
- pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezintă recidiva bolii în timpul sau în primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

**) Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cu boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecție HIV etc.*

**) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament

Doza și mod de administrare

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Durata tratamentului - până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluată imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Doze întârziate sau omise - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant):

- În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală

- În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3

- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4 - 8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul (Erată G&G: volumului) tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului

- Decizia medicului curant

- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate

imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab (Erată G&G: atezolizumab).

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienții ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie (Erată G&G: corticoterapie) sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg și zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la \leq gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până la 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asocieră cu atezolizumab.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și administrați corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3 mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

VI. Prescriptori

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

2. Indicația terapeutică

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

Acesta (Erată G&G: Această) indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanță ECOG 0 - 2
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară

semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediată imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală).

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau a tratamentului de susținere, simptomatic, specific tipului de efect secundar.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie (Erată G&G: corticoterapie) sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg și zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la \leq gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt

definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență)

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. AST, ALT și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până la 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

Modificările funcției tiroidiene

Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

Insuficiența suprarenaliană

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

Hipofizita

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până

la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Diabetul zaharat

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzie trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Alte reacții adverse mediate imun

Au fost observate: pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic sau miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și administrați corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3 mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

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

3. Indicație terapeutică

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platină (carboplatin sau cisplatin) și etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani

- Indice al statusului de
- performanța ECOG 0 - 2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative*):

**) Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.*

**) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Doza și mod de administrare:

Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 și 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni. Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

Durata tratamentului: până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluată imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Modificarea dozei:

Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiența hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienții cu vârsta \geq 65 ani.

Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2: pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ES-SCLC.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab (Erată G&G: atezolizumab).

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul \leq 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie (Erată G&G: corticoterapie) sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg și zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la \leq gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a \geq 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad \leq 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la \leq 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de \geq 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă $>$ 5 zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad \leq 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a \geq 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad \leq 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la \leq 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST $>$ 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei $>$ 1,5 până la 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad \leq 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a \geq 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad \leq 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la \leq 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST $>$ 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei $>$ 3 x LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea

atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și administrați corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil.

Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3 mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

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

17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicații

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale*) simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt

2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice**

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) prezenți (expresie pozitivă) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu

- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

- Efectuarea EKG înainte instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicația concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute și recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

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

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu și la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4

- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)

- Toxicități inacceptabile

- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

18. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM

I. Indicații:

1. în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

2. tratament de întreținere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

II. Criterii de includere:

- a. Vârsta peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2; ECOG 2 - 4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c. diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt/carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă
- f. boală sensibilă la sărurile de platină - în caz de recidivă
- g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteriile RECIST sau GCIG (CA125) - pentru ambele indicații
- h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
- b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c. tratament anterior cu inhibitori PARP
- d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate
- h. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- i. sarcină sau alăptare

IV. Durata tratamentului:

Pentru indicația 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Pentru indicația 2 - până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

V. Forma de administrare:

1. capsule: 400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi și ulterior la 100 mg x 2/zi

2. comprimate fimate (Erată G&G: fimate) de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza (Erată G&G: doza) se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg). Olaparib capsule (50 mg) nu trebuie înlocuite cu Olaparib comprimate (100 mg)

și 150 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferențelor referitoare la doze și 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. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A
- b. insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- c. status de performanță ECOG 2-4
- d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

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

19. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)**

- Primă linie de tratament:
 - **în asociere cu Obinutuzumab**
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- A doua linie de tratament:
 - **în asociere cu rituximab** - pacienți care au primit anterior cel puțin un tratament
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- Linia de tratament 3+:
 - **în asociere cu rituximab** - pacienți care au primit anterior cel puțin un tratament
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
 - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
 - **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situații excepționale în care pacienții sunt recăzuți sau refractari la chimioterapie și imunoterapie (Erată G&G: imunoterapie) și nu sunt eligibili pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B și nu există alternative terapeutice (pacienții nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):

- Linia de tratament 2 +:

- **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - la pacienți care au avut eșec la chimioterapie și care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină

IV. TRATAMENT

- Comprimare filmate, concentrație 10 mg, 50 mg, 100 mg

Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1.

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab

Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile:

6

Cicluri în combinație cu obinutuzumab, urmate de 6 Cicluri de venetoclax administrat în monoterapie.

a. Obinutuzumab:

- 100 mg în Ciclul 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2.

- 1.000 mg în Zilele 8 și 15 ale Ciclului 1 și Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 Cicluri.

b. Venetoclax:

- Schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) se începe în **Ciclul 1 Ziua 22** și se continuă până la Ciclul 2 Ziua 28.

- După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclul 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12.

	Ciclul 1			Ciclul 2				Ciclurile 3 - 6	Ciclurile 7 - 12
VENETOCLAX				Săpt. 1 ziua 22	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5	
				20 mg pe zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
OBINUTUZUMAB	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15					Ziua 1*)	
	1.000 mg iv	1.000 mg iv	1.000 mg iv					1.000 mg iv	

*) A fiecărui ciclu de 28 de zile.

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durată de 5 săptămâni (vezi Tabelul "Calendarul creșterii dozei"), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab, Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

Sau

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată în doză fixă 1.600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

	Înainte de ciclul 1					Ciclul 1	Ciclurile 2 - 6	Ciclurile 7 - 24
VENETOCLAX	Săpt. 1	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5			
	20 mg pe zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
RITUXIMAB						Ziua 1	Ziua 1**)	
						375 mg/m ² iv	500 mg/m ² iv	
						375 mg/m ² iv	1.600 mg s.c.	

***) Ziua 1 a următoarelor 5 cicluri.

Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficienței.
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite.
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola).

Ajustarea dozelor:

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 aceeași doză.
- În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabelul 2).
- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SIT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală.

b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.

- Venetoclax trebuie oprit în cazul apariției oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic, neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.
- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2.
- Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.

Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a) Doza modificată trebuie continuată timp de (Notă G&G: lipsă text) săptămână înainte de creșterea acesteia.

b. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

Tabelul 3: Managementul potențialelor interacțiuni ale Venclxyto cu inhibitori CYP3A

Inhibitori	Inițiere și perioada de ajustarea (Erată G&G: ajustare)	Doza zilnică stabilă (După perioada de ajustare)
Inhibitor CYP3A puternic	Contraindicat	Reduceți doza de Venclxyto cu cel puțin 75%
Inhibitor CYP3A moderat	Reduceți doza de Venclxyto cu cel puțin 50%	

a Evitați utilizarea concomitentă a Venclxyto cu inhibitori moderați CYP3A la inițiere și pe durata perioadei de titrare a dozei. Considerați tratamente alternative sau reduceți doza de Venclxyto așa cum este descris în acest tabel.

Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT, în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei, și de apariție a altor fenomene toxice.

Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi.

- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.

- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă.

- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

V. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare

- Sarcina

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei

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

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:

• Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.

• Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei.

• Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:

- încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul > 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) > 25 x 10⁹/l] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax.

- funcția renală diminuată (clearance al creatininei [ClCr] < 80 ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului

• Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax:

- Evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)

- Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.

Măsurile profilactice

- Hidratare. Pacienții trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului și în zilele inițierii tratamentului și la fiecare creștere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în funcție de starea clinică și de riscul general de SLT sau în cazul pacienților care nu pot menține o hidratare corespunzătoare pe cale orală

- Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații 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 inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.

- Analize de laborator.

a. Înainte de administrarea dozei:

• efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente.

• testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.

b. După administrarea dozei:

• pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și 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.

• același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei.

- Spitalizare. În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

Neutropenie și infecții

- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.

- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă

- Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecție. Infecțiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene și întreruperea sau reducerea dozei, după caz

VII. GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI

• Insuficiența renală

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (CICr > 30 ml/min și < 90 ml/min).

- La pacienții cu insuficiență renală (CICr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Nu a fost stabilită siguranța utilizării la pacienții cu insuficiență renală severă (CICr < 30 ml/minut) sau la pacienții dializați, iar doza recomandată pentru acești pacienți nu a fost stabilită. Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.

• **Insuficiența hepatică.**

- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă o scădere a dozei cu cel puțin 50% în timpul tratamentului; acești pacienți trebuie să fie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

• **Copii și adolescenți**

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea venetoclax la copii cu vârsta mai mică de 18 ani.

VIII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

• Sindrom de liză tumorală

• Neutropenie și infecții

• Imunizare

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

• Inductori ai CYP3A

• Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei.

- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contracepție hormonală trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

• Sarcina și alăptarea

- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

• Fertilitate

- Nu sunt disponibile date privind efectul venetoclax asupra fertilității la om. Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

IX. INTERACȚIUNI

• **Inhibitori ai CYP3A**

- Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei din cauza riscului crescut de SLT

- La inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei, trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacina, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil). În aceste cazuri trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice. În cazul în care trebuie să se utilizeze un inhibitor moderat al CYP3A, doza de inițiere a venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie să fie reduse cu cel puțin 50%

- În cazul pacienților care au încheiat perioada de ajustare a dozei și primesc o doză zilnică stabilă de venetoclax, aceasta trebuie să fie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% atunci când se utilizează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului

- Trebuie evitată utilizarea produselor care conțin grapefruit, portocale de Sevilla și fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conțin inhibitori ai CYP3A.

• **Inhibitori ai gp-P și ai BCRP**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex. rifampicină) și ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P și al BCRP, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

• **Inductori ai CYP3A**

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducție a CYP3A mai mică. Produsele care conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacității

• **Azitromicină**

- În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax

• **Medicamente care scad aciditatea gastrică**

- Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilității venetoclax

• **Chelatori ai acizilor biliari**

- Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbția venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacțiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puțin 4 - 6 ore după chelator.

• **Warfarină**

- se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) la pacienții care utilizează warfarină

• **Substraturi ale gp-P, BCRP și OATP1B1**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauție. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la

inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran exetilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potențială interacțiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicității legate de statine.

X. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficacitatea tratamentului cu venetoclax în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL)

XI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient
- scăderea dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni după două întreruperi succesive ale dozei de venetoclax în cazul apariției oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic, neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei
- sarcină

XII. PRESCRIPTORI:

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

20. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01): DCI TISAGENLECLEUCEL se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL

1. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

• Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

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

Nota. La pacienții cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc

III. CONTRAINDICAȚII:

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

IV. TRATAMENT

• Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;

• Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;

• Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine. 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 și eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.

- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului/apartinătorilor acestuia.

Doze

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

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: 0,2 până la $5,0 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp;

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

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

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

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

LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

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

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

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

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

Tratament premergător

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

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice;

- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului

- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

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

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

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

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

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

Administrare

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

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PRECAUȚII:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.

- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăror dintre afecțiunile de mai jos:

- Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;

- Infecție activă necontrolată;

- Boală activă grevă-contra-gazdă (GVHD);

- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.

- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.

- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.

• La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca remisie completă (CR) sau, remisie completă cu hemograma incompletă (CRi)

- Remisia completă (CR) este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite > 100000/ μ l și număr absolut de neutrofile > 1000/ μ l) fără transfuzie sanguină

- Remisie completă cu recuperare hematologică incompletă (CRi) este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite < 100 000/ μ l și număr absolut de neutrofile < 1000/ μ l)

• Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sângelui periferic și al măduvei osoase, examen SNC, examen fizic și al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani și apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani

Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.

- Factorii de risc sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleție, infecție activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.

- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.

- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.

- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.

- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
--	-----------

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

• Reacții adverse de natură neurologică

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

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

• Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloidi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine,

în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentului (Erată G&G: Tratamentul) se prescrie și se administrează de către medicii din specialitățile hematologie și onco-hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare (Erată G&G: celulare) a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a MS.

2. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

II. CRITERII DE INCLUDERE:

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

III. CONTRAINDICAȚII:

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

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
 - Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției 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 și eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.
 - Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
 - Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului.

Doze

Doze la pacienții adulți cu DLBCL

0,6 până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

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

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

DLBCL

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

Fludarabină (25 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

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

- Bendamustină (90 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

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

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt

medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.

- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului

- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

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

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

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

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

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

Administrare

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

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PRECAUȚII:

• Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.

• Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăroră dintre afecțiunile de mai jos:

- Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;

- Infecție activă necontrolată;

- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
 - Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
 - În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
 - Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
 - La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parțial; pacienții cu răspuns parțial se reevaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirării obținerii răspunsului complet
 - Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de măduvă osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9, 12, 18 și 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani

Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.

- Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.

- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.

- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.

- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.

- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
--	-----------

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

• Reacții adverse de natură neurologică

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

- Cele mai mult (Erată G&G: multe) tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor (Erată G&G: evenimente) neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.

• Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloidi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine,

în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare (Erată G&G: celulare) a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

Anexa Nr. 1

Denumirea Spital/Clinică Hematologie

CERERE DE EVALUARE A INDICAȚIEI DE TRATAMENT CU CAR-T

Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății

(se va completa în două exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare și unul care va fi trimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil)

Nume:	Prenume:
CNP:	CI/Certificat de naștere:
Vârsta:	Tel:
Aresă (Erată G&G: Adresă):	E-mail:
Reprezentant legal/Persoana de contact (se va completa în cazul pacienților minori):	
Nume:	Prenume:
CNP:	CI:
Adresă:	Grad de rudenie:
	Tel:
	E-mail:

Diagnostic extins (forma celulară, forma imunologică):		Greutate (kg)
Stadiu la diagnostic:	Ex HP nr/data	ECOG PS:
Stadiu actual:		
Diagnostice secundare:		
1		
2		
3		
4		
Centrul de Transplant din România unde se vor administra terapiile CAR-T*)		
1.		
2.		
3.		

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

A. ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

Data Diagnostic:	
Diagnostic antecedent de Limfom folicular Da/NU	Dacă DA: - Data - Linii de tratament anterioare: 1. oprită în luna/anul..... rezultat 2. oprită în luna/anul..... rezultat 3. oprită în luna/anul..... rezultat
1. Examen HP de Limfom cu celula mare B - GCB/NonGCB/primar mediastinal 2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B - Data - Linii de tratament anterioare: 1. oprită în luna/anul..... rezultat 2. oprită în luna/anul..... rezultat 3. oprită în luna/anul..... rezultat	
Data exactă a ultimului tratament:	
Prindere SNC în antecedente: Da/NU:	
Ultima puncție lombară care documentează remisiunea (data)	
Ultimul PET (data). Boală activă: DA/NU	
Ultima analiză a măduvei osoase: (data). Boală activă: DA/NU	
Numărul total de limfocite nr x 10 ⁹ /L	

B. BILANȚUL ACTUAL

Situația bolii la momentul formulării cererii de de CAR-T:
Funcția cardiacă: EKG și FEVS (<i>ecocardiograma</i>) - FEV > 40% - evaluare ecografică pentru pericardită
Funcția hepatică: - AST, ALT, LDH, bilirubină, γ GT (AST/ALT < 5 x ULN; bilirubina < 2 mg/dL; limita crescută acceptată pentru Sindromul Gilbert)
Funcția renală: uree, creatinină, acid uric Clearance (Erată G&G: Clearance) la creatinină > 30 mL/min
Hemoleucograma: ANC > 1 x 10 ⁹ /L
Imagistica SNC (RMN cap): IRM nu este solicitat excepție făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente
Puncție lombară: Puncția lombară nu este cerută excepție făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente

Fertilitate: Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină din ser sau urină negativ	
Istoric de malignitate: (Este obligatorie absența istoricului de malignitate altul decât carcinomul in situ: cervix, vezică, sân, cu excepția cazului în care este liber de boală și în afara tratamentului de mai mult de 3 ani)	
Istoric de boli autoimune: (Nu este recomandată în boala autoimună activă având ca rezultat leziuni de organe sau care necesită imunosupresie sau terapie sistemică în ultimii 2 ani)	
Tratament sistemic imunosupresiv actual:	
Existența sau suspiciunea unei infecții fungice, bacteriene, virale sau alt tip:	
Funcția pulmonară (<i>teste funcționale ventilatorii - opțional</i>):	
Markeri infecțioși: (cu 30 zile înainte de afereza)	
Ac anti HIV 1 și HIV 2	THPA
HIV p24 antigen	Anti HTLV 1 și 2
HIV 1/2 PCR	CMV Anti IgG
Ag HBs	CMV Anti IgM
Anti HBs	EBV Anti IgG
Anti HBc	EBV Anti IgM
HBV PCR	Toxoplasma Anti IgG
Anti HCV	Toxoplasm (Erată G&G: Toxoplasma) Anti IgM
HCV PCR	Altele:
Evaluare psihiatrică:	
Alte boli asociate:	
Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu CAR-T:	
Alte observații (<i>probleme sociale etc.</i>).	

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

Data:	Semnătura și parafa medicului curant:
Unitatea medicală:	Ștampila unității medicale:

C. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

Data primirii cererii:	
Data analizării cererii:	
Rezultatul cererii (<i>indicație de terapie CAR- Tt</i>):	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NU
Motivarea formulată de comisie:	
Nivel de urgență:	<input type="checkbox"/> Ridicat <input type="checkbox"/> Mediu
Centrul de Transplant desemnat:	

Centrul de transplant are obligația să confirme preluarea pacientului și includerea în programul său de transplant, în termen de 7 zile lucrătoare.

Alte observații ale comisiei:

Avizul Comisiei I.C. Fundeni:

<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NU
Data:	

COMISIA DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

Președinte:		Nume: Prof. Dr. Alina Tanase	Semnătura și parafa:
Membrii	2.	Nume: Prof. Dr. Anca Colita	Semnătura și parafa:
	3.	Nume: Conf. Dr. Smaranda Arghirescu	Semnătura și parafa:
	4.	Nume: Conf. Dr. Andrei Colita	Semnătura și parafa:
	5.	Nume: Conf. Dr. Horia Bumbea	Semnătura și parafa:
	6.	Nume: Conf. Dr. Erzsebet Lazar	Semnătura și parafa:
	7.	Nume: Dr. Angela Dascalescu	Semnătura și parafa:
	8.	Nume: Dr. Ciprian Tomuleasa	Semnătura și parafa:"

21. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala în stadiu metastatic - confirmat imagistic
- Pentru indicația nr. 1 de mai sus - pacienți recent diagnosticați, cu risc ridicat, definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc:

- scor Gleason ≥ 8
- prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
- prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici

- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:

a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive alevalorii PSA și/sau

b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cusau fără creștere a PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate

a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1

b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ.

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);

- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă

- insuficiență hepatică severă;

- hepatită virală activă sau simptomatică;

- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară
- administrare concomitentă a Ra-223

IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimate de 250 mg (se utilizează pentru indicațiile 2 și 3) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicația 1 și 2)

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 1; 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 2, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicația 3). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronul.

NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).

Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.

- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronul este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
 - analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronul

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

- b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):
- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
 - creșterea transaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului
 - dezvoltarea toxicității de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

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

22. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM

A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tușeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason biptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason biptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up")

estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuprorelină

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată

2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)

3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale

4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)

5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.

6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).

7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- anamneză completă

- examen fizic complet

- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.

- explorări radiologice: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)

- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece niciun test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+

- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason > 7) sau PSA > 20 ng/l

II. Schema terapeutică a pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

Scheme terapeutice recomandate pentru pacienții cu cancer de prostată în tratament cu acetat de leuprorelină

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcție de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**

2. Terapie paleativă la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprorelină (sau alți analogi de LHRH)**

3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:

3.a. pacienți cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formațiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):

- **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brăhiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia**

3.b. pacienți cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brăhiterapiei și continuat timp de 18 - 36 luni după inițierea acesteia**

3.c. pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason < 7) și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă, anterior brăhiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

- **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**

4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brăhiterapiei:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).**

5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA < 12 luni):

- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

6. Recidivă biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcție de simptomatologia, calitatea vieții pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

A. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienților cu cancer de prostată

A. Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

V. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

C. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelurilor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune

complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații 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 și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro crește de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin și lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. Criterii de includere a pacienților în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

1. Categoriile de pacienți eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie

C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstruelor)

B. Examen fizic complet

C. Ultrasonografie pelviană

D. Examen de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

E. Test de sarcină

F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) și/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)

b. Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

2. Endometrioză severă, dificil controlată

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni + terapie "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

- 1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- 2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament
- 3) paciente cu sângerare vaginală nedagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie."

23. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 204 cod (L040C): DCI GOSERELINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 204, cod (L040C): DCI GOSERELINUM

1. ONCOLOGIE

I. Definiția afecțiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

II. Stadializarea afecțiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
 - Carcinomului (Erată G&G: Carcinom) de prostată metastazat;
 - Carcinomului (Erată G&G: Carcinom) de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

1. Cancerul de sân (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
 - cancerului (Erată G&G: cancer) de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
 - cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

2. Cancerul de prostată:

○ Goserelin implant, 3,6 mg:

- **Vârstă, sex:** bărbați

• **Parametrii clinico-paraclinici:** cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

○ Goserelin implant, 10,8 mg:

- **Vârstă, sex:** bărbați

• Parametrii clinico-paraclinici:

- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

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

Doza:

- 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

Perioada de tratament:

• Goserelin implant, 3,6 mg:

În cancerul de sân incipient: cel puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/sau HER2 pozitiv

• **Goserelin implant, 10,8 mg:** În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg)

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

Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de sân:

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui,
- imagistică (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

Cancerul de prostată:

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

Periodicitate:

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală și contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3 - 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

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

2. ENDOMETRIOZA

I. Definiția afecțiunii:

- Endometrioză

II. Stadializarea afecțiunii:

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

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

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

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

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.
 - perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni
- Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)
- parametrii clinico-paraclinici:
 - **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
 - **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
 - periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder
- Non-compliant

VI. Reluare tratament (condiții) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie."

24. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetitelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează și pubertății precoce datorate hamartomului de tuber

cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;

- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;

- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;

- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;

- talie superioară vârstei cronologice.

a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă ≤ 12 ani și talia adultă predictată < 2 DS față de talia lor țintă genetic;

sau

- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni);

sau

- asociază patologie neuropsihică;

sau

- se estimează dezvoltarea de complicații/comorbidități la vârsta adultă

b) Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;

- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $\geq 70 \pm 10$ pg/ml)

- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană $\geq 1,8$ ml și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;

- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian $\geq 1,9$ ml și aspect multifolicular al ovarelor);

- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH ≥ 1 mUI/ml și/sau estradiol ≥ 30 pg/ml***) nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a

pseudopubertății precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatic crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

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

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienții cu pubertate precoce adevărată

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg și se va administra intramuscular profund la 3 luni.

IV. Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice urmărite în monitorizarea pacienților din protocolul terapeutic cu triptorelin

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi** numit mai jos **medic evaluator**.

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

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

- Încetinirea procesului de maturizare osoasă

- LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare

- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

- Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie și semne clinice controlate

- LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare

- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

- Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):

- Simptomatologie evolutivă

- Avansarea vârstei osoase

- Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare

- Prognostic de creștere nefavorabil

4. Procedura de monitorizare a terapiei:

a. Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienților cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;

- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;

- Complianța scăzută la tratament și monitorizare;

- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza ușoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agonști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioziac.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- menstruație precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare (Erată G&G: schimbarea) poziției
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioza.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncție biopsie - prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) și/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 injecției, fără nicio pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

C. CANCER DE PROSTATĂ

Indicație: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament:
- Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru includerea pacienților 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 eficacității terapeutice

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și 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 pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injecție.

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

- Reacții adverse grave;
- Lipsa eficacității clinice și paraclinice.

V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

VI. Reacții adverse în cancerul de prostată

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație 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 reacții adverse (înroșirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatice de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți 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 și aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

VIII. Medici prescriptori: inițierea 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 desemnați."

25. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.
- Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- *Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem*

- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Considerații generale, pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Regimul de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului și la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.
- În cazul apariției neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.
- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.
- Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și va lua doza următoare a doua zi, la ora obișnuită.

A. *Tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.*

A.1 *Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem*

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9/\text{l}$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^{a)}	Dexametazonă ^{a)}
Doza inițială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul

^{a)} Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului ^{a)}
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

^{a)} În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) $>$ ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^{a)} La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicității hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza inițială) după ameliorarea funcției măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puțin 2 cicluri consecutive: $NAN \geq 1,5 \times 10^9/l$, cu un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ la începutul unui nou ciclu).

A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienți neeligibili pentru transplant

Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie inițiată dacă NAN este $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib și dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ($1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ suprafață corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informații suplimentare cu privire la doză, schema de administrare și ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament inițial).

Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii

Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 zile, în asociere cu dexametazonă.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^{a)}
Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg

^{a)} Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Curs recomandat de acțiune
Scade la $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Atunci când NAN	Curs recomandat de acțiune ^{a)}
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 1 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială
Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ atunci când se observă alte toxicități hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^{a)} La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/L$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat (Erată G&G: asociat) din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza inițială	10 mg ^{a)}	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

^{a)} Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 25 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 25 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă și melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ ^{a)} Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

*) La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

• *Etapele reducerii dozelor*

Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

• *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

• *Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

^{a)} La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinția lenalidomidă și dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior și în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem

Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreținerea cu lenalidomidă trebuie inițiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienții fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este $< 1,0 \times 10^9/l$, și/sau numărul de trombocite este $< 75 \times 10^9/l$. Doza recomandată Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1 - 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariția intoleranței. După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

• *Etapele reducerii dozelor*

	Doza inițială (10 mg)	În cazul creșterii dozei (15 mg) ^{a)}
Nivel de dozaj -1	5 mg	10 mg
Nivel de dozaj -2	5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile) 5 mg	5 mg
Nivel de dozaj -3	Nu este cazul	5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile)
	Nu administrați doze sub 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile)	

^{a)} După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată

• *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi

• *Neutropenie*

Când numărul de neutrofile	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi

^{a)} La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate, înainte de inițierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)

V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut)	10 mg, o dată pe zi ¹⁾
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi ²⁾ 15 mg, la fiecare două zile

Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.
--	---

1) Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

2) În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Atenționări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital. La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă. Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta peste 50 ani și amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)
- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințele ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși. Ca măsură de precauție, și luând în considerare

categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să înțeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă

- să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă și care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea administrării dozelor și/sau oprirea tratamentului.

- să înțeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să își trimită partenera la un medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere

- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Contracepție

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul

- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)

- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard

- sterilizarea tubară

- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative

- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, și, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată

necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte inițierii tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înainte consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puțin 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte acestei consultații.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

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

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux & multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie (Erată G&G: imunohistochimie) sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO

VGPR	Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein (Erată G&G proteina) M plus Protein (Erată G&G Proteina) M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VII. PRESCRIPTORI

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

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

26. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)

I. Indicații:

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul inițiat cu bifosfonați sau care au intoleranță sau contraindicație la bifosfonați.

II. Criterii de includere

A. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie anti-resorbtivă minim 3 ani și care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani.

b. au scor $T \leq -2,5$ DS și asociază alți 3 factori de risc din tabelul de mai jos*)

*) Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei
Menopauza precoce	Ultima menstruație înainte de 40 de ani**)
IMC (indice de masă corporală)	< 20 Kg/m ²
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5$ mg/zi prednison sau echivalent

Consum de alcool	Minim 3 unități/zi (Echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singura măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml))**)
Istoric familial de fractură de șold	Fractură de șold la unul dintre părinți**)
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent**)
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriție cronică, malabsorbție, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

***) factori de risc care se vor proba pe baza declarației pacientului

B. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonați (Erată G&G: bifosfonați) este contraindicat, sau există intoleranță la tratamentul cu bisfosfonați (Erată G&G: bifosfonați);

C. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonați (Erată G&G: bifosfonați). Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonați și unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la inițierea acestuia

b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorptiometry = absorbtionometrie duală cu raze X), $\geq 5\%$ la nivelul coloanei lombare sau capului femural, sau 4% la nivelul șoldului total, repetată la ≥ 1 an

D. Pacienți (femei în postmenopauză) aflați deja în tratament cu denosumab și care respectă indicația compensată și unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

III. Inițierea tratamentului (documente/investigații):

a. Dacă este cazul, DXA șold și/sau DXA coloană. În condițiile imposibilității măsurării DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebrat (33% radius)

b. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;

c. Tratament anterior pentru osteoporoză;

d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D (determinarea nu este necesară în cazul în care pacientul se află în terapie cu alfacalcidol), alte investigații necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

IV. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului.

Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000 - 1200 mg/zi) și vitamină D (800 - 1000 UI/zi) în cazul suficienței de vitamină D și al unei funcții renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, și se administrează metaboliți activi ai vitaminei D la cei cu funcție renală afectată, la indicația medicului curant.

V. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

(lista excipienți: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

VI. Alte precauții și recomandări

a. Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficiență renală severă), în decurs de două săptămâni după doza inițială.

Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.

b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul inițial al tratamentului cu denosumab în 18 - 24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va crește.

c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanență osoasă mare, pentru a evita creșterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

VII. Monitorizare

a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;

b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

VIII. Medicii prescriptori

Inițierea și continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie."

27. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

• Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal și episodul mixt.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute și 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 și după excluderea altor opțiuni terapeutice)

• **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA - hetero- și autoagresivitate, crize de opoziție, schimbări rapide de dispoziție - la copii peste 6 ani și adolescenți)

• **354** - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

• Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute și tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

• Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) și tulburare afectivă bipolară (**320**).

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulți. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Inițierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcție de evoluția clinică și evaluarea interacțiunilor medicamentoase:

a. O injecție de 200 - 400 mg și continuarea tratamentului oral cu aripiprazol 10 - 20 mg timp de 14 zile, apoi o injecție de 300 - 400 mg/lună în funcție de evoluția clinică

b. Două injecții de 200 - 400 mg în locuri de injectare diferite împreună cu o doză orală unică de aripiprazol 20 mg, apoi o injecție de 300 - 400 mg/lună în funcție de evoluția clinică

- Copii și adolescenți. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie."

28. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 269 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentrația 35.000 U FE) cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentrația 35.000 U FE)

I. Indicație terapeutică:

- tratamentul insuficienței pancreatice exocrine (IPE) determinată de afecțiuni cronice pancreatice (pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).

II. Diagnostic:

- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficiențe nutriționale și pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectând o insuficiență severă dacă valoarea elastazei fecale este sub 100 μg/g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 μg/g de scaun și posibilă (reflectând o insuficiență pancreatică ușoară) între cele două valori.

- Având în vedere beneficiile așteptate (calitatea vieții, pierderea în greutate, supraviețuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie inițiat cu promptitudine.

III. Stadializarea afecțiunii:

- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficiență pancreatică (testare elastază fecală), și stabilirea etiologiei insuficienței pancreatice (pancreatită cronică, postrezecție pancreatică, neoplazie pancreatică)

- **Insuficiența pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:** poate fi folosită clasificarea Manchester (tabel 1) sau criteriile radiologice/ecoendoscopice pentru diagnostic și stadializare.

Tabel 1. Clasificarea Manchester a pancreatitei cronice (PC)

Forma ușoară. Cinci criteriile esențiale: Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Durere abdominală Nu necesită analgezie regulat Funcție endocrină și exocrină păstrate Fără leziuni peripancreatice							
Forma moderată. Cinci criteriile esențiale: Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Durere abdominală Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide Dovezi ale alterării funcției endocrine/exocrine Fără leziuni peripancreatice							
Stadiu final. Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT							
Unul	sau	mai	multe	dintre	următoarele	leziuni	extrapancreatice
-				Stricturi			biliare
			Hipertensiune		portală		segmentară
- Stenoza duodenală							
Plus cel		puțin	un		criteriu	dintre	următoarele:
-				Diabet			zaharat
- Steatoze							
ERCP: colangiopancreatografia endoscopică retrogradă							
IRM:		imagistica		prin		rezonanță magnetică	
CT: tomografie computerizată							

- **După pancreatectomie**, IPE este cea mai frecventă complicație, dar nu întotdeauna imediată, cu excepția pancreatectomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituție.

- **Cancerul de pancreas**: evaluarea stării nutriționale a pacienților cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea și urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienții care pot fi operați, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul și gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil întrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează îmbunătățirea calității vieții și a toleranței, precum și creșterea aderenței la tratamentele antitumorale.

IV. Criterii de includere:

- Vârsta: fără limite de vârstă.
- Elastaza fecală sub 100 $\mu\text{g/g}$ de scaun.
- Elastaza fecală între 100 - 200 $\mu\text{g/g}$ în prezența semnelor clinice sugestive, la pacienți cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezența altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbție.
- Prezența cancerului pancreatic
 - Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare - tratamentul substitutiv enzimatic se administrează întotdeauna
 - Cefalic - independent de stadiul bolii și independent de valoarea elastazei fecale
 - Corporeo-caudal - în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive
- Rezecția pancreatică
 - în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive

V. Criterii de excludere din tratament:

- a. Nu sunt descrise.
- b. Nu se cunosc date legate de fertilitate, utilizarea la femei însărcinate, sau care alăptează.
- c. Reacții adverse severe - nu sunt descrise (posibile reacții anafilactice).
- d. Riscuri potențiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.

VI. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Doza inițială recomandată de enzime, în funcție de greutate, este de 500 U-FE/kg/masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 și 80.000 de U-FE și o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese și 2 gustări).

- Dozajul se stabilește în funcție de severitatea simptomelor iar dispariția steatoreei la pacienți sugerează un tratament eficient.

- În practică se pot utiliza 25.000 - 50.000 U-FE, administrate la fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei, respectiv jumătate de doză la gustări. Se crește doza dacă este necesar.

- Pentru pacienții la care indicația terapeutică este neoplazia, se recomandă 40.000 - 50.000 U-FE la mesele principale, respectiv (Erată G&G: respectiv) 25.000 U-FE la gustare.

VII. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-biologici și periodicitate)

- Parametrii clinici:
 - Optimizarea statusului nutrițional
 - Ameliorarea deficitelor vitaminice
 - Ameliorarea steatoreei
- Periodicitate: respectă periodicitatea de monitorizare a bolii de bază care a generat IPE (minim 6 luni - maxim 1 an între evaluări în prezența stabilității clinice).
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicația cu pancreatină.

VIII. Terapia adjuvantă recomandată în completarea tratamentului cu pancreatină

- dieta - include abținerea de la alcool, abținerea la tutun, fracționarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dietă normolipidică bogată în trigliceride cu lanț mediu.

- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A, D, E, K (pot fi administrate inițial parenteral).

IX. Medici prescriptori: Tratamentul se inițiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicină internă, oncologie și poate fi continuat și de medicii de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală."

29. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 270 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB

Date despre hemofilia A congenitală:

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%).

Complicații ale hemofiliei:

Expunerea la concentratele de factor VIII este asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienții cu hemofilia A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienții cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de FVIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitări din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții).

DCI EMICIZUMAB este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII

Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu factorul VIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII²).

I. Indicația terapeutică:

Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII.

II. Criterii de includere:

Pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:

- care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați

sau

- care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa)³⁻⁴).

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile²).

IV. Tratament:

Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanțe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa și rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă inițierii terapiei cu Hemlibra.

Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate și trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie²).

Doze:

Doză de încărcare:

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

Doza de întreținere:

1,5 mg/kg o dată pe săptămână, sau

3 mg/kg la fiecare două săptămâni, sau

6 mg/kg la fiecare patru săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

Calcularea dozelor:

Doza (exprimată în mg) și **volumul** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

- **Doza de încărcare** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:

Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

- Urmată de o **doză de întreținere** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5:

Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

- **Volumul total** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:

Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentrația flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentrații de emicizumab (30 mg/ml și 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecție²).

Durata tratamentului:

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecțiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obișnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă²⁾.

V. Monitorizarea (clinică și de laborator) tratamentului cu emicizumab:

Pe baza studiilor preclinice, există posibilitatea apariției fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab crește potențialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experiența în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată. Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influențate de prezența emicizumab, sunt menționate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze²⁾.

Rezultate ale testelor de coagulare influențate și neinfluențate de emicizumab²⁾

Rezultate influențate de emicizumab	Rezultate neinfluențate de emicizumab
- Timp de tromboplastină parțial activat (aPTT)	- Teste Bethesda (substrat cromogenic de origine bovină)
- Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII	- Teste de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII
- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT	- Timpul de trombină (TT)
- Test pe baza aPTT de determinare a rezistenței la proteina C activată (APC-R)	- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT
- Timp de coagulare activat (ACT)	- Teste cromogenice de determinare a unui singur factor, altul decât FVIII ¹⁾
	- Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)
	- Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)

VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane) - Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII⁵⁾

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever. Dată fiind ameliorarea (Erată G&G: ameliorarea) hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.* Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți de bypass:

- **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90 - 120 μg/kg, ca doză inițială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1 - 3 doze, administrate la intervale de 2 ore.

- **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienții aflați în tratament cu emicizumab ar trebui evitată, iar rFVIIa ar trebui să fie prima opțiune pentru tratament.**

- Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 UI/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 UI/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 UI/kg/zi.

- **Dozele repetate de agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului,** luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.

- **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă este parțial tolerat.** Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab

Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervențiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienții au avut intervenții chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab²⁾.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată⁵⁾.

- Intervențiile chirurgicale (Erată G&G: chirurgicale) ar trebui să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator atunci când se utilizează în același timp și agenți hemostatici.

- Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.

- Emicizumab în monoterapie - această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele normale, pentru o perioadă de mai multe zile.

- Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII cu înlocuirea FVIII) sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.

• Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre și post operator pentru a menține hemostaza în parametrii normali.

• Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate/mortalitate.

VIII. Întreruperea tratamentului:

Pacienții care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizați pentru apariția evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa și să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotică (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic².

IX. Reluare tratament:

După rezoluția MAT, medicii și pacienții/apartinătorii trebuie să analizeze, în funcție de caz, riscurile și beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab²).

X. Prescriptori

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

Referințe:

1. WFH, 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2020/26/S6> (accesat pe 9 martie 2021)

2. RCP Emicizumab (Hemlibra) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_ro.pdf (accesat pe 9 martie 2021)

3. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703068> (accesat pe 9 martie 2021)

4. <https://ashpublications.org/blood/article/134/24/2127/375128/A-multicenter-open-label-phase-3-study-of> (accesat pe 9 martie 2021)

5. <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors> (accesat pe 9 martie 2021)"

30. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 271 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM

CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Cistinoza nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi și deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie și e produsă de acumularea anormală de cistină în celule și insuficiență renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 - 200.000

de nou-născuți vii și are o prevalență de aproximativ (Notă G&G: lipsă text) la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienți cu această boală în lume. În ceea ce privește România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Național de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienților cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 și 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutație a genei CTNS; această mutație determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creșterea concentrației sale, producând afectarea și insuficiența structurilor renale și mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluția bolii este necruțătoare, spre deces. Speranța de viață a pacienților cu CN este mult mai mică decât a populației generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe și sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienților și a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienții suferă de o scădere semnificativă a calității vieții lor legată de starea de sănătate și de o afectare a funcțiilor cognitive și comportamentale, a școlii, comparativ cu colegii lor de vârstă și sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea și întârzierea complicațiilor renale și extra renale, precum și pe creșterea speranței de viață. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea țesuturilor reprezintă terapia esențială în CN. Tratamentul precoce și adecvat cu cisteamină este esențial pentru obținerea unor rezultate clinice optime și o îmbunătățire a prognosticului pacientului.

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 - 12 luni de viață, cauza principală fiind afectarea capacității de reabsorbție la nivelul tublor (Erată G&G: tubilor) proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanți nutrienți și ioni (glucoză, bicarbonați, fosfați, acid uric, potasiu și sodiu) sunt excretați anormal în urină. Excreția excesivă a sodiului și a apei duce la poliurie, polidipsie și deshidratare acută. Anterior posibilității de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecință directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creștere și rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie și hipouricemie. Declinul progresiv al funcției de filtrare glomerulară începe după vârsta de 6 ani și duce către insuficiență renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deși transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicațiile rezultate în urma insuficienței renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicațiile la nivelul altor organe și sisteme. Chiar și după transplant renal, pacienții cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

1. Principalele manifestări din CN:

a) Simptome renale

• **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficiența generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliți, bicarbonați, calciu, glucoză, fosfați, carnitină, aminoacizi și alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipație și deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie și moarte prematură a celulelor renale.

b) Simptome extrarenale

- Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis și ochii albaștri, deși boala poate să apară și la bruneți.

- Retardul de creștere este cea mai comună trăsătură, pacienții atingând la vârsta adultă o talie cuprinsă (Erată G&G: cuprinsă) între 124 și 136 de cm.

- Ochii sunt afectați timpuriu prin depunerea cistinei în corneea și conjunctivă, ceea ce duce la apariția fotofobiei, lăcrimării excesive și uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate și periferice și poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.

- Alte complicații extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluții glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie și în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatică scăzute ale testosteronului la băieți și pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăți de mers, înghițire, pierderea progresivă a vorbirii și diminuarea funcțiilor intelectuale, chiar orbirea.

- În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferințe pentru mâncare sărată, condimentată și fierbinte și pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.

- În forma intermediară, din adolescență, evoluția clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puțin severe, iar insuficiența renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:

- **Genetic:** Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe brațul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutație din Europa de Nord este o ștergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece inițierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili și prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozitățile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.

- **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (LCL) cu valori crescute. Determinarea LCL necesită laboratoare specializate și trebuie utilizate valorile de

referință locale. În general, valorile sunt > 2 nmol cistină/mg proteină la pacienții afectați, în timp ce subiecții normali au LCL $< 0,2$ nmol cistină/mg proteină.

- **Oftalmologic:** confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viață, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienții netratați.

- **Analize complementare:** Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanță specifică scăzută, remarcându-se glucozurie excesivă și albuminurie ușoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepția cazului în care pacienții sunt deshidratați.

3. Indicațiile terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:

Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină - un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminând-o din lizozom și astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal și terapia CDT de lungă durată au crescut speranța de viață a pacienților cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienței tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătățirea funcției renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuși, aderența strictă la tratament și terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menține valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel și alte complicații ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat și tulburările neuromusculare. Strictea aderență la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacității în reducerea acumulării de cistină.

4. Obiectivele terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:

- este indicat pentru tratamentul CN **confirmate**. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale și **progresia către boală renală în stadiu final**, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT ÎN CN:

a. Obiectivul terapeutic: tratamentul cu cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

- **Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată** Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat (Erată G&G: bitartrat) egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de $1,95 \text{ g/m}^2/\text{zi}$. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de $1,95 \text{ g/m}^2/\text{zi}$. Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.

- **Pacienți adulți diagnosticați recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu $1/6$ până la $1/4$ din doza de întreținere țintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreținere țintă este de $1,3 \text{ g/m}^2/\text{zi}$, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza

maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m²/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi.

• **Copii și adolescenți diagnosticați recent:** doza de întreținere țintă de 1,3 g/m²/zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și de greutate.

Greutate în kilograme	Daza recoamandata (Erată G&G: Doza recomandată) în mg la fiecare 12 ore*)
0 - 5	200
5 - 10	300
11 - 15	400
16 - 20	500
21 - 25	600
26 - 30	700
31 - 40	800
41 - 50	900
> 50	1000

*) Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi

• **Grupe speciale de pacienți:**

- **pacienți cu tolerabilitate scăzută** au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m²/zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m²/zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până (Erată G&G: până la) valoarea dozei adecvate.

- **pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant:** ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.

- **pacienți cu insuficiență renală:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

- **pacienți cu insuficiență hepatică:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

b. Mod de administrare:

• Acest medicament poate fi administrat prin înghițirea capsulelor intacte, precum și prin presărarea conținutului capsulelor (granule cu înveliș de protecție gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conținutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.

- Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunța la doza omisă și va reveni la schema obișnuită de tratament. Nu se va dubla doza.

- Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea cisteaminei (Erată G&G: cisteaminei) sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteaminei (Erată G&G: cisteaminei) sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cisteamina (Erată G&G: cisteamina) sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant și reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspirație, capsulele trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.

- Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil - suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

- Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

- Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100 - 150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei:

- opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.

- opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

A se vedea Anexa 1- RCP

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu **CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**.

2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.

3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.

4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obișnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.

5. Encefalopatie manifestată prin letargie, somnolență, depresie, convulsii

6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii și alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant și obstetrician.

7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU CN LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

COPIL	Creștere și nutriție
	Analize de biochimie din sânge și evaluarea funcției renale
	Evaluarea funcției tiroidiene, a toleranței la glucoză și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)
	Măsurarea valorilor cistinei leucocitare și ajustarea dozelor de tratament
	Examinare oftalmologică
	Status neurocognitiv
	ADULT
Examinare oftalmologică	
Măsurarea valorilor cistinei leucocitare și ajustarea dozelor de tratament	
Analize de biochimie din sânge și evaluarea funcției renale	
Evaluare endocrinologică (tiroidă, pancreas, gonade)	
Examinare neurologică/musculară	
Evaluarea funcției pulmonare (spirometrie)	
Pacienții cu transplant renal urmăriți de către nefrologi	
Consiliere cu privire la problemele sociale și ocupaționale	

Evaluare	Obiective, criteriile și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Genotip Anamneză Examen clinic obiectiv (greutate, înălțime)	Inițial Inițial Inițial, la fiecare 3/6/12 luni
Nefrologică	Cistina leucocitară Alterarea funcției renale. Examen de urină, Urocultură, Creatinină Evaluare post-transplant	Inițial, la fiecare 6/12 luni/*) Inițial, la fiecare 3/6/12 luni Inițial, la fiecare 3/6/12 luni

		În funcție de caz/*)
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial/*)
Afectarea funcției pulmonare	Spirometrie	Cel puțin o dată/an/*)
Afectarea funcției cognitive	Evaluare psihologică	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Examen clinic RMN cerebral	Inițial, la fiecare 6/12 luni *)
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examenul (Erată G&G: examenul) lămpii cu fantă	Inițial/12 luni/*)
Endocrinologică	Evaluarea funcției tiroidiene, a toleranței la glucoză și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)	Inițial/3/12 luni/*)
Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agenția Națională a medicamentului	Monitorizare continuă

NOTĂ *) Evaluare necesară la modificare (Erată G&G: modificarea) schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale sau cerebrovasculare

V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.

Referințe:

- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 2002 Jul 11;347(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMra020552.
- Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. Pediatr Nephrol 2013 Jan;28(1):51-9. doi: 10.1007/s00467-012-2242-5. Epub 2012 Aug 18.
- Cystinosis Research Network (2014)
- Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet 1998 Apr;18(4):319-24. doi: 10.1038/ng0498-319.
- Emma et al. (2014)
- Elenberg, E., Norling, L., Kleinman, R. et al. Feeding problems in cystinosis. Pediatr Nephrol 12, 365-370 (1998). <https://doi.org/10.1007/s004670050467>.
- Ballantyne and Trauner (2000)
- Gahl et al. (2007)
- Nesterova and Gahl (2008)
- Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moyse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int. 2012 Jan;81(2):179-89. doi: 10.1038/ki.2011.277.
- Ballantyne, Scarvie et al. (1997)

12. Spilkin AM, Ballantyne AO, Babchuck LR, Trauner DA. 2007. Non-Verbal Deficits in Young Children With a Genetic Metabolic Disorder: WPPSI-III Performance in Cystinosis. Am J Med Genet Part B 144B:444-447

13. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol. 2011Feb;26(2):205-15. doi: 10.1007/s00467-010-1627-6.

14. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int. 2012;81(2):127-129. doi:10.1038/ki.2011.301

15. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94. doi:10.1093/ndt/gfu090

16. Kimonis, V. E., Troendle, et al. (1995). Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80(11), 3257-3261.

17. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Longterm outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. Pediatr Nephrol. 2010 Dec;25(12):2459-67. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8."

31. La anexa nr. 2, în tabel pozițiile 16, 19 și 21 se modifică și vor avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
16	L040M	ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**1
19	L044L	PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ
21	M003M	OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM**;; ACIDUM RISEDRONICUM**;; ACIDUM ZOLENDRONICUM**;; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**;; DENOSUMABUM (Prolia)**;; TERIPARATIDUM** (original și biosimilar)

32. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT

Introducere:

Diabetul zaharat (DZ) se definește ca un grup de tulburări metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (după definiția OMS-1999).

Diabetul este o condiție definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie și neuropatie). Acesta este asociat cu speranța de viață redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicațiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicații macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice), și diminuarea calității vieții (după definiția WHO/IDF 2012).

Screening-ul diabetului și prediabetului la adulții asimptomatici

• Testarea trebuie luată în considerare la adulți supraponderali sau obezi ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) care au unul sau mai mulți 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 ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ sau pe terapie pentru hipertensiune)
- Nivelul de colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ și/sau un nivel de trigliceride $> 250 \text{ mg/dL}$
- Femeile cu sindrom de ovar polichistic
- Sedentarismul
- Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistența la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans)
- Pacienții cu prediabet ($A1C = 5.7 - 6.4\%$, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranței la glucoză) trebuie testați anual.
- Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestațional sau care au născut feți cu greutatea la naștere $> 4000 \text{ g}$.

- Pentru toți pacienții, 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 funcție de rezultatele inițiale și de starea riscului.

Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)

Figura 1.

În absența simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.(figura 1). Adaptat și modificat după [1], [2].

Criteria de diagnostic pentru prediabet

Figura 2. Criteria de diagnostic pentru prediabet. Adaptat și modificat după [1], [2].

Depistarea și diagnosticul diabetului zaharat gestațional (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 și criteriile de diagnosticare pentru populația generală

- Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieții pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puțin o dată la 3 ani

- Se recomandă screeningul DZ tip 2 nedagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criteriile de diagnosticare pentru populația generală

- Pentru diagnosticul DZG se efectuează (Erată G&G: efectuează) TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun și la 1 și 2 h, în perioada 24 - 28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet

- TTGO trebuie efectuat dimineața, după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore.

- Diagnosticul de diabet gestațional 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 și rezistență la insulină)

3. **Diabet zaharat gestațional** (diabet diagnosticat în intervalul 24 - 28 săptămâni de sarcină).

4. **Tipuri specifice de diabet** - diabet secundar.

- **Defecte genetice ale funcției celulelor β** (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)

- **Defecte genetice ale acțiunii insulinei** (rezistență la insulină de tip A, etc.)

- **Afecțiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplazie (Erată G&G: neoplazie), fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)

- **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)

- **Indus de medicamente/substanțe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)

- **Infecții** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)

- Forme neobișnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulenic, sindromul "Omuli rigid"), etc.

- Alte **sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klinefelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficiență beta-celulară severă, ca urmare a distrucției autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)

Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat. Adaptat și modificat după [1], [2].

La nivel mondial, populația se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalența DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul și criteriile de tratament conform ghidurilor internaționale, validate de date clinice recente, precum și de practica medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat și a complicațiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 și pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce privește managementul diabetului zaharat.[2]

Protocolul stabilește modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Țintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] și EASD[3].

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de dorința și posibilitățile pacientului de automonitorizare și control și vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic și controlul ponderal.

Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate

Managementul hiperglicemiei la pacienții cu DZ este evaluat prin:

- Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienții care au un control glicemic optim și stabil și la interval de 3 luni la pacienții la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienții la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].

- **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicației de către pacienți, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopții.

- **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din țesutul interstițial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacității și siguranței (frecvența și 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 făcută la 1 - 2 ore după începutul mesei.

Obiectivele glicemice individuale. Adaptat și modificat după [2], [3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcție de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezența și severitatea complicațiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităților, de speranța de viață și de aderența și complianța pacienților la tratament și automonitorizare glicemică.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutrițională) și activitatea fizică.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, în mod excepțional, ca unică modalitate terapeutică, și doar în condițiile unei monitorizări atente a evoluției bolii, la unii pacienți cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice și acestea sunt ulterior menținute).

Tratamentul farmacologic include terapia non-insulinică și insulinoterapia. (figura 4, tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale și terapii injectabile cu agoniști de receptori de glucagon-like peptide-1-AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 și unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie

- În terapie combinată (dublă și triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicație absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ și DZ gestațional

Figura 4. Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2: abordare generală. Adaptat și modificat după [2], [3].

Beneficiile și limitările terapiei antidiabetice

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	deEfect pe greutate	peReacții adverse/ Contraindicații	Cale administrare	de
------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---	------------------------------	-----------

Biguanide Metformin	Mare Glicemie bazală	Potențial beneficiu BCV aterosclerotică	Neutru în	Neutru/ Ușoară scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, diaree) Deficit de Vitamina B12 Acidoză lactică (rară) Contraindicat în insuficiența hepatică	Oral
-------------------------------	----------------------------	--	--------------	---	--	------

Inhibitori de SGLT-2 (Erată G&G: Inhibitori de Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin)	Intermediară Glicemie postprandială	Beneficiu insuficiența cardiacă și BCV aterosclerotică Reduce progresia BCR	în Neutru	Scădere ponderală	Risc cetoacidoză diabetică Infecții genitourinare Risc de hipovolemie Hipotensiune Risc de gangrenă Fournie Risc de fracturi și amputații (canagliflozin) ↑LDL-Colesterol	de Oral
---	---	--	--------------	----------------------	--	------------

Agoniști receptor/ analogi GLP-1 Exenatid eliberare prelungită Dulaglutid Liraglutid Lixisenatid Semaglutid	de Mare Glicemie postprandială cu	Neutru: Lixisenatid	Neutru	Scădere ponderală	Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid) Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături, diaree) Posibile reacții la locul de injectare ? Pancreatită acută	Injectabil (Semaglutide) s.c./Oral
---	---	------------------------	--------	----------------------	---	--

Inhibitori DPP-4 Sitagliptin Saxagliptin Linagliptin Vildagliptin	de Intermediară Glicemie postprandială	Risc potențial pentru insuficiență cardiacă: Saxagliptin	Neutru	Neutru	Potențial risc de pancreatită acută Dureri articulare	Oral
Inhibitori alfa glucozidază Acarboză Miglitol Voglibose	de Intermediară Glicemie postprandială		Neutru	Neutru	Efecte adverse gastrointestinale (flatulență, diaree)	Oral
Sulfonilureice Glibenclamid Gliclazid Glimepirid Gliquadona Glipizid	Mare Glicemie bazală și postprandială		Risc crescut de hipoglicemie	Creștere ponderală	↓ Precondiționarea ischemică cardiovasculară (Sulfonilureice (Erată G&G: Sulfonilureice) din generația I) Contraindicate în insuficiența hepatică	Oral
Glinide Repaglinide Nateglinide	Intermediară Glicemie postprandială		Moderat	Creștere ponderală	Contraindicat în insuficiența hepatică	Oral
Insulină	Mare Glicemie bazală - insulină bazală Glicemie postprandială - insulină prandială (Erată G&G: prandială)		Crescut	Creștere ponderală	Hipoglicemie Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică	Injectabil s.c./Inhalator sau
Analogi Amylină Pramlintide	de Mare Glicemie postprandială		Neutru	Scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături)	Injectabil

Tiazolidindione	Mare	Beneficiu	Neutru	Creștere	Edeme	Oral
Pioglitazona	Glicemie postprandială	potențial în BCV aterosclerotică		ponderală (retenție fluide)	Insuficiență decardiacă Fracturi Cancer vezical	

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice și insulina*).

*) Observație: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa și/sau România.

1. Monoterapia

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin și măsuri extinse de stil de viață (inclusiv gestionarea greutateii și exerciții fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viață (reducerea greutateii corporale, creșterea activității fizice la 30 - 45 de minute/zi) , și reducerea conținutului caloric al meselor în combinație cu tratamentul cu metformin.

Pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici și crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficiența tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la maxim 3 luni de la inițierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opțiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agoniști 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 pacienții cu obezitate și la cei \geq cu risc crescut de hipoglicemie; agoniștii PPAR- γ nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă; Decizia privind medicația anti-hiperglicemiantă utilizată ca monoterapie trebuie să țină cont de existența recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obțin țintele terapeutice, în condițiile unei aderențe și complianțe bune la tratament și 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 și anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc și comorbiditățile, în primul rând afecțiunile cardiovasculare și boala renală cronică:

A. La pacienții CU semne sugestive de risc înalt (vârsta \geq 55 ani și 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) și IC (insuficiență cardiacă) au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular și cu beneficii renale dovedite.

Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 și unii agoniști ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

La pacienții cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară și/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat - în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora, apoi agoniștii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecție la nivel renal. (table (Erată G&G: tabele) 2, 3)

Fig. 4a Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR sai** (Erată G&G: și) **IC**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență

Cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

B. La pacienții FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă), alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate și prioritizate sunt *riscul de hipoglicemie, reducerea greutății corporale și costul sau accesul la medicație* și în funcție de care trebuie să se facă alegerea medicației anti-hiperglicemiante asociată la metformin:

La pacienții 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 Medicația 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) și IC (insuficiență cardiacă)** și la care este absolut **necesar să se minimizeze incidența hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agonștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT2 sunt de elecție la pacienții cu diabet zaharat și obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).

Fig. 4c Medicația 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) și IC (insuficiență cardiacă)** și la care este absolut **necesar să se minimizeze creșterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență

Cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureicelor ca și etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să țină cont de potențialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie și de efectele asupra greutății (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus - Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ține cont de diferențele între reprezentanții acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite și Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glimepirida și gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaționale au ridicat îngrijorări, deși constatările din recenziile sistematice recente nu au constatat nicio creștere a mortalității prin toate cauzele în comparație cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studul (Erată G&G: studiul) ADVANCE) și glimepirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educația pacientului și folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generație nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauție în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienții mai în vârstă și cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)

Fig. 4d Medicația 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) și IC (insuficiență cardiacă)** și la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
 - † Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat Siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea

Creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Triplă terapie:

Este recomandată la pacienții care nu ating țintele glicemice individualizate pri (Erată G&G: prin) dublă terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepția contraindicațiilor) și alte două medicamente cu mecanisme de acțiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agoniști ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agoniști PPAR- γ și sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).

În această etapă, alegerea medicației de asociere trebuie să se bazeze pe aceleași premise ca și în cazul dublei terapii și să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemice. (tabel 2, 3)

De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemice) cu acțiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR- γ + agonist GLP-1) în combinațiile permise de protocoalele în vigoare.

În cazul dublei și triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemice de tip combinații în doza fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creșterea complianței și aderenței pacienților la tratament.

- . : asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv
- . : asociere posibilă dar atenție la reducerea dozei/precauție la modificarea dozei
- . : asocieri posibile dar în baza protocolului de boală și a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolului (Erată G&G: protocolului) unui produs care reprezintă o combinație/asociere medicamntoasa (Erată G&G: medicamentoasă) în doză fixă)
- . : asociere medicamntoasa (Erată G&G: medicamentoasă) imposibilă și nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate în vigoare.

Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcție de RFG, adaptat și modificat după [4]

= medicație permisă fără restricții = medicație permisă cu ajustarea dozei/precauție, = medicație nerecomandată

INSULINOTERAPIA

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecții 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 pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv inițierea tratamentului cu insulină. Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanți, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari și pe durata lungă de timp.

I. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- Diabet nou diagnosticat (cu opțiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină și întreruperea terapiei cu insulină):

- o Glicemie ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezența simptomelor de hiperglicemie;

- Ineficiența regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depășește valoarea țintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)

- Stres metabolic acut: infecții, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc - necesar tranzitoriu de insulină

- Complicații acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară

- Pre-, intra-, postoperator

- Sarcină și lactație.

II. Indicații pentru schimbarea terapiei antihyperglicemiante (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 și/sau HbA1c repetat peste țintele stabilite individualizat); și

- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potențiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:

○ Erori în dietă;

○ Nivel redus de activitate fizică;

○ Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderență slabă);

○ Infecții;

○ Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de inițierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

III. Indicații pentru inițierea 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 pacienții supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.

IV. Indicații pentru terapia temporară cu insulină:

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecții, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);

- Proceduri chirurgicale;

- AVC;

- Intervenție coronariană percutanată (PCI);

- Sindrom coronarian acut;

- Altă afecțiune acută care necesită internare în secția 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 și modificat după [2].

1. Luați în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcție de: preferința pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutateii sau frecvența administrării injecțiilor. Dacă este prezentă BCV, luați în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit.

FDC, combinație 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 inițiere a terapiei cu insulină la pacienții cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea și menținerea țintelor glicemice individualizate.

Se recomandă insulină cu durată lungă de acțiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune) administrată injectabil o dată pe zi:

- hiperglicemie matinală - administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acțiune reduce riscul de hiperglicemie nocturnă severă;

- hiperglicemie bazală și pe timpul zilei - administrare dimineața (luați în considerare injecții multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acțiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).

În cazuri selectate, când inițierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienți cu hiperglicemie severă și HbA1c cu mult peste ținta terapeutică, inițierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opțiune terapeutică,

mai ales la pacienții relativ tineri cu speranță mare de viață. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorității eficacității și siguranței tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferințele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza inițială este 0,1 - 0,2 unități/kg sau 10 unități.

2. La pacienții tratați cu insulină, medicamentele antidiabetice orale și terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicațiilor aprobate și în conformitate cu protocolul fiecărei molecule:

- Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toți pacienții, dacă este tolerat și nu este contraindicat;

- În cazul pacienților supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin și inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);

- În cazul pacienților 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 creșterea treptată a dozei cu 2 - 4 unități în funcție de rezultatele obținute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.

4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este $> 0,3 - 0,5$ unități/kg, fără obținerea controlului glicemic și al greutății corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acțiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acțiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acțiune/analog de insulină cu acțiune rapidă administrat la 1 - 3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreția de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (> 100 unități), indicând rezistența la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenței la insulină și riscul de reacții adverse. Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistență 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 injecții 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 funcție de valorile glicemiei, necesarul energetic și activitatea fizică;

- Definirea exactă a valorilor țintă ale glicemiei;

- Educația terapeutică și nutrițională adecvată și 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 injecții multiple cu insulină:

- Analogi de insulină cu durată scurtă de acțiune sau cu acțiune rapidă înainte de mese;

Și

- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare și/sau dimineața. În unele cazuri de diabet zaharat

de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecțiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acțiune la momentul mesei.

III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experiență în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

1. Indicații:

- a. Necesitate de insulină în doze mici (de ex., la copii);
- b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;
- c. Lipsa identificării hipoglicemiei;
- d. Stil de viață dezordonat și mese neregulate;
- e. Hiperglicemie matinală;
- f. Diabet zaharat pre-gestațional dificil de controlat cu multiple injecții cu insulină;
- g. Preferința pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.

2. Contraindicații:

- a. Nivel intelectual/educațional scăzut al pacientului;
- b. Complanță redusă la tratament;
- c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este mai puțin fiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și 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 funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează conveniența și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltate și lansate analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală).

Analogii de insulină cu acțiune rapidă (lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație 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 îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

Analogii de insulină bazală (glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina detemir avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

Analogii premixați de insulină, cu acțiune duală conțin atât analogul rapid (lispro și respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 și respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro și respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația

maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Și acești analogi premixați pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și 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 și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei compliance crescute la tratament.

2. În condiții de **variabilitate glicemică** crescută, documentată, în pofida unui stil de viață adecvat și constant.

3. În caz de **hipoglicemii** recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).

4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă

1. Copii, adolescenți: 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 și la persoanele mai tinere cu obezitate și cel puțin 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 toleranță orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestațional.

3. Pacienții cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viață sănătos (reducerea și menținerea greutateii corporale, activitate fizică cel puțin 150 de minute pe săptămână) și informații asupra eficacității metodelor de prevenire a diabetului zaharat.

4. La pacienții cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC) ≥ 35 kg/m² și cu vârsta < 60 de ani și la femeile cu istoric de diabet zaharat gestațional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariției diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viață.

5. La pacienții cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei *à jeun* sau prin testul de toleranță orală la glucoză (TTGO).

6. La pacienții cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecția cardio-renală și menținerea HbA1c $\leq 7,0\%$ (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizată în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.

7. La toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și albuminurie crescută și/sau disfuncție renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puțin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul inițial.

8. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară sau insuficiență renală cronică și la pacienții cu vârsta > 40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puțin 1 factor de risc sau afectare de organ țintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C țintă < 70 mg/dl (1,8 mmol/l).

9. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ țintă și fără factori de risc, LDL-C țintă este < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

10. Tensiunea arterială recomandată ca țintă este < 130/80 mm Hg.

11. Toți pacienții cu diabet zaharat trebuie să primească educație privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriționist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistenta medicală de educație în diabet), utilizând metode și tehnici variate, inclusiv telemedicină. Recomandările detaliate de nutriție trebuie adaptate la nevoile și posibilitățile fiecărui pacient.

12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidrați. Instruirea asupra modului în care se poate estima conținutul de carbohidrați al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educația nutrițională la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toți pacienții cu diabet zaharat. Proporțiile optime ale macronutrienților trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezența complicațiilor diabetului zaharat și prezența comorbidităților.

14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exercițiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exercițiile fizice trebuie să se desfășoare periodic, cel puțin o dată la 2 - 3 zile, dar de preferat în fiecare zi.

15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la inițierea tratamentului pentru diabet zaharat și în timpul fiecărei vizite ulterioare.

16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat și crește semnificativ riscul de apariție a complicațiilor diabetului.

17. Pacienții cu diabet trebuie evaluați pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependență, tulburări de alimentație și disfuncție cognitivă. Aceste afecțiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.

18. Educația reprezintă un element principal în tratamentul și prevenirea diabetului zaharat. Toții pacienții cu diabet zaharat și familiile/aparținătorii trebuie să participe la orele de educație în diabet pentru a acumula cunoștințe și abilități pentru managementul bolii și ca suport inițierea și menținerea auto-controlului.

19. Principalele obiective ale educației în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătățirea calității vieții și suportul pacienților și familiilor lor. Eficacitatea educației și programele educaționale trebuie monitorizate și evaluate în mod regulat pentru îmbunătățirea metodelor de aplicare.

20. Educația în diabet trebuie să fie centrată pe pacient și pe nevoile sale individuale.

21. Atitudinea unită și organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic și aspectului psihologic al tratamentului.

22. Metformin este prima opțiune terapeutică pentru inițierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepția situațiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.

23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protecția cardio-renală și pentru a obține sau menține nivelul țintă 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, complicațiile, cumulul de factori de risc, morbiditățile pacientului, reacțiile adverse, efectul asupra greutatei corporale, riscul de hipoglicemie și preferințele pacienților.

25. La pacienții cu cumul de factori de risc, afecțiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic în antecedente și/sau cu insuficiență cardiacă, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obținut cu inhibitorii SGLT-2 și unii agoniști GLP-1.

26. La pacienții cu cumul de factori de risc și/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele două clase terapeutice - iSGLT2 și AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecție asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora.

27. Din cauza evoluției progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienților, pe parcursul evoluției bolii și pe măsura intensificării terapiei.

28. La fiecare consult, pacienții cu diabet trebuie întrebați despre simptomele și frecvența episoadelor de hipoglicemie.

29. Pacienții 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, aparținătorii și cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor și adolescenților cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.

30. În cazul apariției episoadelor de hipoglicemie severă și hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.

31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conștiență 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 prezența 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 pacienții tratați cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menținerea unui nivel glicemic ușor mai ridicat timp de cel puțin câteva săptămâni, pentru a crește, măcar parțial, nivelul de conștientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei și a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.

33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne și fetale/neonatale.

34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare și diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanță cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 și 3 de sarcină.

35. La inițierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, țintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcție de starea de sănătate a pacientului, funcția sa cognitivă și 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 apariția hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice și evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.

37. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani fără complicații semnificative, țintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulților mai tineri.

38. Când se intensifică tratamentul, valorile țintă ale glicemiei, tensiunii arteriale și nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.

39. Eficiența 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 viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se continuă educația și etapa terapeutică.

40. Pacienții, inclusiv cei incluși în Programul Național de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizați periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular și/sau al instalării și/sau evoluției complicațiilor cronice. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puțin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c și cu ajutorul procedurilor specifice și al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicațiilor cronice ale DZ.

41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie justificată prin nivel de protecție cardio-renală asigurat și eventual probată prin determinarea cel puțin a glicemiei bazale și postprandială, dar ideal și acolo unde este posibil și a HbA1c.

42. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse și pentru evitarea complicațiilor cronice cardio-renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, insuficiență renală cronică).

43. La rezultate similare (în termenii protecției cardio-renale, a atingerii țintelor terapeutice și a calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung și cu un raport eficiență-cost cât mai bun.

44. După asigurarea protecției cardio-renale și atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - și în condițiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate în studii clinice randomizate.

Bibliografie:

¹⁾ Internațional Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;

²⁾ American Diabetes Association - Standard of Medical Care in Diabetes - 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1;

³⁾ Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461-2498; <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>).

⁴⁾ www.gpnotebookeducation.com"

33. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

- a. după artroplastia de șold;
- b. după artroplastia de genunchi;
- c. după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
- d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliți de medicul specialist;
- e. în leziunile traumatiche izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);
- f. în chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;
- g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienții oncologici supuși intervențiilor 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 și pacienții neoplazici care au recurență de tromboembolie venoasă.

3. Pacienții cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situații: gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicații 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 pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute	5000 UI/zi	Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată

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 pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale	40 mg/zi	Minimum 6 zile și 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 și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și 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
Rivaroxabanum (a se vedea și protocolul B01AF01)	Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi	Tratament inițiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuat: • 5 săptămâni pentru indicația în chirurgia șoldului; • 2 săptămâni pentru indicația în chirurgia genunchiului;
Apixabanum (a se vedea și protocolul B01AF02)	Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament inițiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuat: • 32 de zile pentru artroplastia de sold • 10 până la 14 zile pentru artroplastia (Erată G&G: artroplastia) de genunchi
Dabigatranum etexilatatum (a se vedea și	Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți	110 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament inițiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției

protocolul B01AE07)	care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	chirurgicale și continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile
----------------------------	---	--

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienții oncologici:

a. La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operație;

b. În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați

a. La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată 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 situații:

a. gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină și leuzie (www.ghiduriclinice.ro)**

b. Pentru **pacienții 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 complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite **de urgență** pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. stări hemoragice;

b. insuficiență 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 urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie."

34. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie și/sau afecțiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități 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 insuficiență hipofizară etc.

2. Determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)

3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.

4. Imagistica - ideal rezonanță magnetică nucleară (IRM), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanță de contrast.

5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și 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 evidențiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

1. înlăturarea tumorii,
2. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1,
3. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenoamele și macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă)
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsura necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:

a) **Agoniștii dopaminergici** (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH modest crescute și IGF-1 < 2,5 x LSN (limita superioară a normalului).

- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și 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 apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) **Analogii de somatostatin** (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul și Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generația a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente și mai severe.

c) **Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant)** se leagă de receptorii celulari de suprafață ai hormonului de creștere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice, cefalee și artralгии. Precauții și atenționări: dimensiunile tumorii pot crește rar (< 2% din pacienți), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degrabă, datorită absenței tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și 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 intervenția chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiența hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficiența hipofizară este cea mai frecventă complicație și se amplifică odată cu trecerea (Erată G&G: trecerea) timpului, ajungând la rate de 25 - 50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10 - 15 ani de la intervenție.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicații:

- Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practică și în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienți la care invazia locală face puțin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale;

- În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

- Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatina până la normalizarea parametrilor clinici pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

- Postoperator, în cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se va opta pentru:

- administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatina, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată) sau

- reintervenția chirurgicală sau

- radioterapie.

- La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicală are puține șanse de reușite (de exemplu tumorile hipofizare mari, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%), se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generația I - vezi figura 1)

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante

B. Pacienții care au contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observație sau selecționat pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)

C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dubla terapie.

D. *) La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

*) Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți).

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză _ OGTT (75 g glucoză p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.

c. IGF1. Cel puțin două valori crescute, **în prezența tabloului clinic sugestiv**, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puțin 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil IRM cu substanță de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femeile de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).

- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiograma (EKG)

- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii **pentru complicațiile cardiovasculare**

- **Colonoscopie** - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign

- Polisomnografie - criterii pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn.

- ecografie tiroidiană

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotidum Autogel la 56 zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și 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 condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrații de GH bazal sub 1 ng/l și cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate crește 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 inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și 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 pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacțiilor 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 PACIENȚILOR CU ACROMEGALIE ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

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

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH în OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)

- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice

- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară)

- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)

- EKG și analize curente;

- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolină cel puțin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întreruperi la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

• Simptomatologie controlată

• GH bazal (random) ≤ 1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml

• IGF1 = 1 - 1,3 X LSN pentru vârstă și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

• Simptomatologie controlată

• GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de GH bazal înainte de tratament

• IGF1 $> 1,3$ x LSN, dar redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

• Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau

• GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% față de GH bazal înregistrat înainte de tratament

• IGF1 $> 1,3$ x LSN, care nu s-a redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard)

• Masa tumorală hipofizară evolutivă.

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

VI. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

• Pacienții care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.

• Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) în cazul în care se încadrează în categoria de insuficiență terapeutică; li se va recomanda chirurgie

hipofizară (postoperator pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generația I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- **Complianță scăzută la tratament și monitorizare**

VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/neoperați dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol).

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF1. Concentrația serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale (1 - 1,3 X LSN) pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanță 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 eficiență

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiați.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

Dacă nu se obține controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină și Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

- Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

- Creșterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale;

- Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. ALGORITM TERAPEUTIC

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei;

Adaptat după:

Giustina A, Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec; 21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330.

1) dacă abordarea chirurgicală nu e fezabilă;

2) postoperator, la pacienți cu niveluri de GH moderate crescute și $IGF1 < 2,5 \times LSN$;

Control optim: valori normale ale GH bazal și IGF1; (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA - vezi recomandări la criteriile de excludere)

Necontrolat: orice altă situație în afară de control optim;

SSA: analog de somatostatina de generația I, octreotid sau lanreotid.

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienții cu contraindicații operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienții cu creșteri moderate ale IGF1 ($< 2,5 \times LSN$) și semne și simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agoniști dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament inițial adjuvant.

La pacienții cu boală moderat severă și niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la cabergolina după 3 luni se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatina. Se recomandă inițierea 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 somatostatina nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

• administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul e sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacienții care îndeplinesc criteriile de răspuns parțial):

- Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni,
- Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, până la 40 mg la 28 zile;

- administrarea Pegvisomant în monoterapie;
- evaluarea reintervenției chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani la pacienții iradiați, 5 ani la cei neiradiați. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienței și siguranței tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

• tratament combinat: analogi de somatostatină de generația I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant (doza maximă de 30 mg/zi);

• terapie cu analogul de somatostatin de generația a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de profilul clinic și paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obținut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic și paraclinic), se va recomanda creșterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant va putea lua în considerare una dintre variantele de mai jos:

- Radioterapie
- Tratament combinat: Pegvisomant și Pasireotide.

Pentru pacienții 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 apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim, dar cu istoric și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii (absența tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicația cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

XII. PRESCRIPTORI: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală", în dozele și pe perioada recomandată în aceasta."

35. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)

- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de risc individualizat al pacientului

- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă

- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.

- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.

2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)

- Clisme sau spume: 1 g - 4 g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)

- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5 - 1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale (Erată G&G: suprastructurale))

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau - 6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt.) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant). 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 eșec la tratament standard, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt.)

b. Colită ulcerativă activă severă la copii între 6 și 17 ani, cu extensie cel puțin E2, aflați în eșec terapeutic la terapia standard - indicație doar pentru influximab.

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru influximab.

NOTĂ

Vedolizumab se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

Ustekinumab se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă, forma moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical"

Tofacitinib se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducție:

• Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn

- copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg inițial, 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 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn

• Infliximab - original și biosimilar

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

• Vedolizumab

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.

- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10

- În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)

• Ustekinumab

- Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament

- Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 - 4 flacoane

- Tofacitinib

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.

- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16-a.

- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000/mm³, valoarea Hb < 9 g/dl.

- B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni.

- **Adalimumab**, (original și biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.

- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni.

- La adulții 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 și administrare conform RCP.

- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

- Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

- Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.

- Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

- **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.

- Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.

- Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

- C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn

care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de două ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%

- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):

- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular

- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

- Monitorizare după obținerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament

- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

• Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

- Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranța inacceptabilă la tratament.

- Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.

- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), medicină internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard), medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate."

36. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts -DMARDs): TOFACITINIB**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts -DMARDs): TOFACITINIB**1**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisivă sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisivă sintetice convenționale (csDMARDs), remisivă biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisivă sintetice țintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă

(subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.

- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;

- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);

- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;

- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA (VAS \text{ în cm}) + PtPain (VAS \text{ în cm}) + CRP (mg/dL)$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;

- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;

- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < DAPSA \leq 28$;

- activitate ridicată a bolii (HDA): $DAPSA > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca

indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumab, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de

inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injecție subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD)

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu ts-DMARDs (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA ($DAPSA_{50}$) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab,

etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;

- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septic, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

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

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;

- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;

- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau **ts-DMARDs** recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau **ts-DMARDs** se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau **ts-DMARDs**.

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

37. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;

- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;

- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				

leziuni		fără	marcate
E	eritem	0	1 2 3 4
I	indurație	0	1 2 3 4
D	descuamare	0	1 2 3 4

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%

2 pentru 10 - 30%

3 pentru 30 - 50%

4 pentru 50 - 70%

5 pentru 70 - 90%

6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSİ, PSSI, ESİF etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;

- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie (Erată G&G: terapia) necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă
Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

• **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
> 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

• **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal umanizat (Erată G&G: umanizat), recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (atașat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în placi moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0,2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține ținta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această țintă terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

• **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

• **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și 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 adulți 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 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulți

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

• **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca ținta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca ținta IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

• **Apremilast** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI \geq 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever

și

- DLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului **și**

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână

- acitretin 25 - 50 mg zilnic

- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic

- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 ședințe/săptămâna)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI $>$ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni . Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever.

-

și

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână

- acitretin 0,5 - 1/kg corp zilnic

- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic - conform RCP

- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Alegerea agentului biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;

2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)

5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);

6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA - terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina

2. infecție HIV sau SIDA

3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;

5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

8. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF) cu un obiectiv pe termen (Erată G&G: termen) lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever.

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadra în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același

medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/molecula mică cu acțiune intracelulară
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/molecula mică cu acțiune intracelulară.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3.).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC*)	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

*) nu este necesară pentru inițierea tratamentului cu molecula mică cu acțiune intracelulară

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH

	- creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/molecula mică cu acțiune intracelulară

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	Hlg, VSH creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*)	După primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Începând cu al doilea an și pentru aceștia se solicită doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți 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, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

*) nu este necesară pentru tratamentul cu molecula mică cu acțiune intracelulară

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT > 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG > 0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat > 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic

În cazul pacienților care nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic,

medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o moleculă mică cu acțiune intracelulară. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Nume pacient:

Semnătura pacient:

Adresa:

Data:

Diagnostic:

Nume și parafa medic:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu - Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc - Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului

- 1 pentru "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume părinți:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume și parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpinga**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului

- 1 pentru "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ _ / _ _ / _ _ _ _

CNP: | | | | | | | | | | | | | |

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA NU

Anexați un exemplar DA NU

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. COMORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

	DA/ NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boală ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			

Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă [] oral [] insulină []			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale [] - generale []			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologică**, în original sau copie, cu parafa și semnătura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

*) Termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteti confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __/__/_____

Greutate (kg): ___ Talie (cm): ___

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient ȘI SEMNATE ȘI PARAFATE DE MADICUL (Erată G&G: MEDICUL) DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI			
PSSI			
ESIF			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			

Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/moleculă mică cu acțiune intracelulară PROPUS:
INIȚIERE |⁻|**

Agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială) (DCI)

	interval	data administrării	doză	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/moleculă mică cu acțiune intracelulară
(CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL
DE 6 LUNI)**

Agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC |⁻|

**Agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară inefficient/care a produs o reacție adversă
(denumire comercială) (DCI)**

**Agent biologic nou introdus/moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială)
..... (DCI)**

	interval	data administrării	doză	mod administrare
1	Vizită inițială	0		

2	Vizită de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				
---	---	--	--	--	--

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună || Necorespunzătoare ||

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultatie (Erată G&G: consultație), rețetă etc.) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

 |__| (pentru pacienți) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătură pacient:

Semnătură și parafă medic:

Data: _ / _ / _ _ _ _

Anexa Nr. 3

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii: |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__|

CNP: |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Adresa

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. COMORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boală ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
NAPSI			
PSSI			
ESIF			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE | - |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			

2	Vizită de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				
---	---	--	--	--	--

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE ȘI APOI DIN 6 ÎN 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ||

Agent biologic inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizită de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. Complanța la tratament:

Bună || Necorespunzătoare ||

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea

dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul

CNP copil: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Subsemnații

CNP: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

CNP: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap. ..., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

| | | (pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului"

38. La anexa nr. 2, protocolul 231 lendronate corespunzător poziției nr. 21 cod (M003M): OSTEOPOROZĂ - ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol 231 lendronate corespunzător poziției nr. 21 cod (M003M): OSTEOPOROZĂ - ACIDUM ALENDRONICUM;** **ACIDUM RISEDRONICUM**;** **ACIDUM ZOLENDRONICUM**;** **COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**;** **DENOSUMABUM(Prolia)**;** **TERIPARATIDUM**(original și biosimilar)**

Notă: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) și DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate și nu se prescriu în cadrul Programului național de boli endocrine - tratamentul medicamentos al pacienților cu osteoporoză

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și creșterea riscului de fractură.

Incidența fracturilor este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de șold apar la bărbați, iar incidența fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creșterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficiență ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de șold parentală, fond etnic, fractură vertebrală clinică sau morfometrică anterioară, fractură anterioară datorată unui traumatism minim (adică fractură osteoporotică anterioară), artrită reumatoidă, fumat curent, consum de alcool (3 sau mai multe băuturi pe zi), densitate minerală osoasă scăzută (DMO), deficiență de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoza, cădere și imobilizare.

Un alt factor de risc pentru fractura osteoporotică este utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente, cele mai frecvent implicate fiind glucocorticoizii, anticoagulatele,

anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului și agoniștii hormonilor care eliberează gonadotropina.

Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creștere, cu consecințe majore asupra stării de sănătate a populației vârstnice care are un important impact asupra calității vieții pacienților pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social și economic.

Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Îmbunătățirea calității vieții pacienților diagnosticați cu osteoporoză

Evaluarea calității osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinantilor acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepția markerilor turnoverului osos și a determinării densității minerale osoase, în absența unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului de fractură, fiind cunoscut ca standard de aur util atât pentru diagnostic, cât și pentru stabilirea riscului de fractură și monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbțiomtria duală cu raze X). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviații standard față de media adultului tânăr de același sex

Definiția OMS a osteoporozei

Normal	Scor T >- 1 DS
Osteopenie	Scor T între - 1 și - 2,5 DS
Osteoporoză	Scor T ≤- 2,5 DS
Osteoporoza severă sau instalată	Scor T ≤- 2,5 DS cu fractură de fragilitate

Stratificarea pacienților în funcție de riscul de fractură - metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică:

Risc foarte crescut de fractură au pacienții cu:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea unui tratament antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung

- scor T <- 3 DS (la nivelul coloanei lombare, șold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate nu este posibilă sau este alterată major)

- probabilitate foarte mare de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

Risc crescut de fractură au următorii pacienți: femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani și unul din următorii factori de risc:

- fractură de fragilitate în antecedente
- scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS

- scor T între - 1 și - 2,5 DS și probabilitate mare de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

Risc scăzut de fractură au pacienții femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani:

- fără fracturi

- cu scor T > - 2,5 DS și probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:

- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste

- Toate femeile aflate în postmenopauză:

• Cu antecedente de fracturi de fragilitate

• Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografic

• În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)

- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervențiile farmacologice:

• Greutate corporală redusă (indice de masă corporală $< 20 \text{ kg/m}^2$)

• Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)

• Antecedente familiale de fractură osteoporotică

• Menopauză precoce

• Fumatul actual

• Consumul excesiv de alcool

- Osteoporoză secundară

- Bărbați peste 70 ani

Managementul osteoporozei include:

- Măsuri generale privind exercițiul fizic și prevenția căderilor

- Nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D; în cazul afectării funcției renale (pacienți peste 65 de ani, IRC moderată sau severă) este recomandat înlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliți activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)

- Tratament farmacologic.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

1. CRITERII DE INCLUDERE

a) Pacienți (femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani) diagnosticați cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS

b) Pacienți cu fractură osteoporotică vertebrală sau de șold

c) Pacienți cu scor T între - 1 și - 2,5 DS și fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraț

d) Pacienți cu scor T între - 1 și - 2,5 DS și probabilitate mare de fractură majoră osteoporotică (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezența unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut).

Factorii de risc incluși în calculatorul FRAX sunt următorii, cu definițiile aferente (acestea pot fi accesate și pe pagina FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro>))

Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 40 ani
Sexul	
IMC (indice de masă corporală)	Calculat în baza înălțimii (cm) și a greutății corporale (kg)
Istoric familial de fractură de șold	Fractura de șold la unul dintre părinți
Fractura de fragilitate în antecedente	Inclusiv fractura vertebrală la radiografie
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5$ mg/zi prednison sau echivalent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent
Consumul de alcool	Mai mult sau egal 3 unități pe zi
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce, malnutriție cronică, malabsorbție, boală hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

FRAX® estimează o probabilitate la 10 ani de fractură de șold și osteoporotică majoră (șold, coloană vertebrală, humerus sau antebraț). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului și factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau tabelele disponibile (Erată G&G: disponibile) pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf

Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul țării noastre (anexa 1).

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):

- examinare clinică completă
- evaluarea factorilor de risc de fractură
- Determinarea DMO prin DXA

• Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf) interpretarea acestuia va (Erată G&G: acestuia se va) face în contextul caracteristicilor țării noastre (vezi anexa 1)

- hemoleucogramă completă

- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, rata filtrării glomerulare, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină; 25 (OH) vitamina D serică

- markerii biochimici ai turnoverului osos în cazuri selectate.

Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

- TSH, fT4

- Parathormon seric

- cortizol liber urinar sau teste adiționale statice și dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului

- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat

- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

2. CRITERII DE EXCLUDERE

Pacienții cu contraindicații sau intoleranți la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici
- conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.
Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză includ:

- **Bifosfonați:** alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat
- **Hormoni peptidici:** teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)
- **Estrogeni** (sub formă de terapie hormonală de menopauză), tibolon (STEAR, pentru femeile aflate în postmenopauză), raloxifen (SERM, pentru femeile aflate în postmenopauză)
- **Anticorpi monoclonali:** Denosumab (Prolia)

Calciul din dietă și suplimentar, precum și vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

Terapii antirezorbtive: bifosfonați, denosumab (Prolia), estrogenii, STEAR, SERM

Terapie anabolică: teriparatidul

Teriparatidul și denosumabul (Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.

Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcție de stratificarea gradului de risc de fractură (adaptat după Kanis JA, Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020 Jan; 31(1):1-12).

	Risc scăzut	Risc crescut	Risc foarte crescut
Măsurile dietetice, 235 lendronat, 235 lendronat, 235 lendronat	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D	Optimizarea statusului calciului și vitaminei D
Exerciții fizice	Exerciții fizice adecvate	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor	Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor
Tratament	Modificări ale stilului de viață Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM	Terapie antirezorbtivă (bifosfonați, denosumab (Prolia) ¹⁾	Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia) ¹⁾ , zoledronat, 235 lendronat, risedronat)/ Terapie anabolică (teriparatidul ¹⁾) urmată de antirezorbtiv osos

¹⁾ Denosumab (Prolia) și teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

IV. CONTRAINDICAȚII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic parte (Erată G&G: terapeutic în parte) din arsenalul farmacologic al osteoporozei

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

Osteonecroza de mandibulă (ONM) definită ca prezența osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătății.

Factorii de risc includ afecțiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare și igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament cu agenți anti-rezorbtivi (bifosonați, denosumab).

Fractura atipică de femur (FAF) definită ca fractură subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosonaților pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menționat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depășește cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 - 5 ani cu bifosonați, pacientul este reevaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu reevaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase și creșterea riscului de fractură, situație în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.

Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieții unui pacient.

După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosonați, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase și a eficacității anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienții trebuie trecuți pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților intitiati (Erată G&G: inițiați) pe tratament cu agenți terapeutici antiosteoporotici în cadrul programul (Erată G&G: programului) național de boli endocrine - vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- **evaluare DXA la 1 - 2 ani** sau în funcție de decizia medicului curant, de preferat pe același aparat

- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoză se face numai prin **DXA**, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigație de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire și tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services - FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei și programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare și gestionare a femeilor și bărbaților în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze și în România, deoarece majoritatea pacienților care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare și tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic și integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare și necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistență primară, departamentul de ortopedie și traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog etc.

VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condițiile ineficienței terapeutice definite ca:

- apariția unei fracturi de fragilitate după cel puțin un an de tratament
- scor T mai mic comparativ cu cel inițial, cu pierdere de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări seriate DXA ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

se va schimba produsul, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ținând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei compliance scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului pentru pacienții înrolați în Programul național de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unitățile de specialitate prin care se derulează acest program. Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum și combinații (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie și pe sublista B din anexa la H.G. nr. 720/2008 republicată cu modificările și completările ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe bază de recomandare medicală (în baza scrisorii medicale), situație în care pacientul **nu mai beneficiază de aceste medicamente în cadrul Programului național de boli endocrine.**

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.** Osteoporos Int. 2019 Jan; 30(1):3-44.

2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020 May; 26(Suppl 1):1-46.

3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1; 104(5):1595-1622.

Anexa Nr. 1

Categoria de **PROBABILITATE CRESCUTĂ DE**
vârstă (ani) **FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX**
(riscul calculat pentru *fractura majoră*
***osteoporotică* este mai mare sau egal cu**
valoarea categoriei de vârstă)

50 - 54	5,8
55 - 60	7,1
60 - 64	8,7
65 - 69	10
70 - 74	12
75 - 79	13
80 - 84	14
peste 85	12