

Ministerul Sănătății Nr. 1.667 din 25 august 2021
Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 813 din 27 august 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. 840 bis din 2 septembrie 2021

*) Ordinul nr. 1.667/813/2021 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 840 din 2 septembrie 2021 și este reprodus și în acest număr bis.

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 7.724 din 24.08.2021 al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 2.425 din 27.08.2021 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

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Călin Gheorghe Fechet

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, în tabel, după poziția 272 se introduc patru noi poziții, pozițiile 273 - 276, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
273	N07XX07	FAMPRIDINE
274	B01AF03	EDOXYBANUM
275	C10AX13	EVOLOCUMAB
276	L02BB05	APALUTAMIDUM

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 59 cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 59 cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM

I. Indicații:

1. Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului. Această indicație se codifică la

prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale 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, insuficiență cardiacă (NYHA \geq II), hipertensiunea arterială, vârsta \geq 75 ani, diabet zaharat. 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

II. Criterii de includere:

Indicația 1: Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere.

Indicația 2: - 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, insuficiență cardiacă (NYHA \geq II), hipertensiunea arterială, vârsta \geq 75 ani, diabet zaharat

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);
- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;
- pacienți cu insuficiență hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puțin 2 ori decât limita normală;
- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;
- copii și adolescenți;
- sarcina și alăptarea;
- leziuni sau afecțiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceratii gastrointestinale curente sau recente, prezența unei formațiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivați heparinici, anticoagulante orale, cu excepția cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial;
- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;
- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;
- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);
- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.

IV. Tratament:

Doze:

1) Pentru indicația 1

Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de

la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1 - 4 ore de la finalizarea operației, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

- pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min.);
- pacienți cu vârsta de peste 75 ani;
- pacienți ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

2) Pentru indicația 2

Doza recomandată este de 300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de 2 ori pe zi.

La pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil, doza zilnică este de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi.

La pacienții cu vârstă între 75 și 80 ani, cei cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min), cei cu gastrită, esofagită, boală de reflux gastroesofagian, sau risc crescut de sângerare, doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare.

Durata tratamentului: Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.

Monitorizarea tratamentului:

- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ș.a.);
- se vor urmări cu atenție eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei și hematocritului).

V. Modificarea schemei de tratament anticoagulant pentru indicația 2

1) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral: Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral

2) De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat: Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt iar administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0 - 2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos)

3) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la antagoniști ai vitaminei K (AVK): Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

- la un ClCr \geq 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

- la un ClCr între 30 și 50 ml/min administrarea AVK trebuie începută cu 2 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

VI. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

VII. Prescriptori

Pentru indicația 1 : medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.

Pentru indicația 2: 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."

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS

Indicații:

Indicația 1: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

Indicația 2: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienți adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)

Posologie și monitorizare:

Pentru indicația 1 - Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doza: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienții supuși unui transplant hepatic.

Pentru indicația 2 - Tratamentul se inițiază sub supravegherea unui medic cu experiență în managementul pacienților cu cardiomiopatie determinate de amiloidoza cu transtiretină (CM-ATTR).

Doză : 61 mg o dată pe zi, administrată oral

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență.

PRESCRIERE:

Pentru indicația 1

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după **stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienții adulți**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuiește bolnavul. Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

Pentru indicația 2

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienții adulți (peste 18 ani) într-o clinică universitară de cardiologie, de către un medic primar cardiolog.

În caz de suspiciune la pacienții cu antecedente medicale specifice, semne de insuficiență cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experiență în diagnosticul amiloidozei și cardiomiopatiilor.

Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date ecocardiografice, electrocardiografice și de rezonanță magnetică cardiacă.

Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR va include date pozitive la cel puțin una din investigațiile următoare :

- scintigrafie cu bifosfonați (captare miocardică de gradul 2 sau 3),
- evaluare histologică (biopsie) din țesuturi unde amiloidul poate fi identificat,
- testare genetică cu secvențierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau *wild type*). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imuno-electroforezei proteinelor și a dozării lanțurilor ușoare kappa și lambda la nivel plasmatic și/sau urinar și consult hematologic.

Dacă scintigrafia cu bifosfonați pozitivă grad 2 sau 3 este însoțită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă și medici hematologi.

Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR se stabilește prin cel puțin două din următoarele:

- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereți ventriculari stânga minim 12 mm, disfuncție sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),
- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tardivă (**Erată G&G: tardivă**) contrast difuză subendocardică sau circumferențială (**Erată G&G: circumferențială**), kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),
- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonați.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienți cu insuficiență cardiacă în clasă funcțională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susțină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.

Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuiește pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică și paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a inițiat tratamentul.

Grupe speciale de pacienți

1. **Copii și adolescenți** : nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenți
2. **Vârșnici** : nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcție de vârstă ;
3. **Femei de vârstă fertilă** : nu există date de siguranță în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum și o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit.
4. **Insuficiență hepatică și renală** : Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență.

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

1. CANCERUL PULMONAR

I. Indicații

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

2. În asociere cu *pemetrexed* și *chimioterapie pe baza de săruri de platina*, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

3. În asociere cu *carboplatină* și *paclitaxel* sau *nab-paclitaxel*, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.

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

II. Criterii de includere:

- **în monoterapie:** carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată

- **În asociere cu *Pemetrexed* și *chimioterapie pe baza de săruri de platina*** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non epidermoid metastatic, în absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1 .

- Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non epidermoid, metastatic, cu ***expresia PDL 1 $\geq 50\%$*** , sunt eligibili, în egala măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsește date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității).

- Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia

- **În asociere cu *carboplatină* și *paclitaxel* sau *nab-paclitaxel***, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0 - 2

- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții

- sarcina și alăptare

- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu *carcinom epidermoid*, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

- **În cazul următoarelor situații:** *metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza:

- **Doza recomandată de pembrolizumab** la adulți este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute**, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.

- **Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nabpaclitaxel + carboplatin)** sunt cele standard (*ca doze și ritm de administrare*)

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). **La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii.** În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

• Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

- ***Insuficiență hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

- **V. Monitorizarea tratamentului**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

- **VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

- ***Considerații generale***

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată, dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun cu toxicitate de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- ***Pneumonită mediată imun***

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- ***Colită mediată imun***

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia);

administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1 - 2 mg/kg/ zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

- Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi iar în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituție corespunzător. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obținerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 , administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituție hormonală corespunzător.

- Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- ***Reacții asociate administrării intravenoase***

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice, ca premedicație. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***în absența beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reaparității oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- ***Decizia medicului sau a pacientului***

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN

I. Indicații:

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

Indicația 1 - monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți.

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă.

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

II. Criterii de includere:

Pentru indicația 1:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
- Status de performanță ECOG 0 - 2*) (*) vezi observația de mai jos)

- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere*) (*) vezi observația de mai jos)

- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicația 2 - (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):

- Vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
- Status de performanță ECOG 0 - 2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).
- **În cazul următoarelor situații:** metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii și încadrarea într-una dintre indicații)
- Evaluare biologică - care va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente)

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** în doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Pentru **indicația 1**, pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab **până la progresia bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile**.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral - "falsă progresie"). La pacienții stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt - 4 - 12 săptămâni, în funcție de posibilitățile tehnice locale și de evoluția clinică a pacientului).

Pentru **indicația 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat **până la recurența bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile** sau **pentru o durată de până la un an**.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte de inițierea tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

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

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice și clinice) **în absența beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)** - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Tratamentul cu intenție de adjuvantă (**indicația 2**) **se va opri după 12 luni**, în absența progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).

- *Decizia medicului sau a pacientului*

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

3. CARCINOAME UROTELIALE

I. Indicație

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). *Observație:* se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizările la nivelul bazinețului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și tratat anterior pentru aceasta indicație, cu un regim pe baza de săruri de platina
 - Sunt eligibili pacienți care beneficiază / au beneficiat de chimioterapie adjuvantă / neoadjuvantă cu un regim pe baza de săruri de platina și care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.
 - Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
 - Status de performanță ECOG 0 - 2
 - Este permisă prezenta *metastazelor cerebrale*, cu condiția ca acestea să fie *tratate și stabile*, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)
 - Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- ***În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecțiunii)
- Evaluare biologică - care va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente)

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

Durata tratamentului:

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la **progresia bolii** sau până la **aparitia toxicității inacceptabile**. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară/moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu au fost diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată/severă.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice și clinice) **în absența beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar

anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reaparității oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)** - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)

I. Indicații:

Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV - în **monoterapie**.

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

II. Criterii de includere în tratament:

- vârsta peste 18 ani
- pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Tratament:

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

Doza recomandată

- 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**
- 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

- manipularea medicamentului înainte de administrare, precum și administrarea se vor face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Modificarea dozei

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficiență suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficiență suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul (Erată G&G: tratamentul) trebuie întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT ≥ 50% și durată ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*

	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4 Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

o Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0 - 1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
 - Examen clinic
 - Hemoleucograma
 - Examine biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
 - Examine imagistice
- În timpul și după terminarea tratamentului:
 - Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu deoarece o reacție adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât și după ultima doză de pembrolizumab.
 - Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacții adverse:

Reacții adverse mediate imun:

- majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere
 - pot apărea simultan reacții adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
 - în cazul suspiciunii unor reacții adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

- în funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- după ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.

- la pacienții ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

• **Pneumonită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea de pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• **Colită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea de pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

• **Hepatită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1 - 2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea de pembrolizumab.

• **Nefrită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

• **Endocrinopatii mediate imun.**

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

- insuficiență suprarenală (primară și secundară); hipofizită.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

- tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită.

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 .

Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

• Reacții adverse cutanate mediate imun.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.

În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.

În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau amenințătoare de viață cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

• **Alte reacții adverse mediate imun:** uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză și encefalită.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

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

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

• **Reacții adverse legate de transplant**

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală greșă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

o Pentru subiecții cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

• **Reacții legate de administrarea perfuziei.**

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie.

În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

VII. Atenționări și precauții:

- Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

- Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

- Sarcina. Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare.

Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

- Alăptarea. Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

- Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI

I. Indicație

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1 .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
 - Diagnostic histopatologic de *carcinom scuamos*, cu *localizare în sfera ORL* (cap și gât), *recurent/metastazat*, netratat anterior pentru această indicație (*linia 1 pentru boala metastazată* sau *pentru boala recurentă după terapie multi-modală inițială* - chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).
 - Expresie tumorală *PD-L1* cu un *CPS* ≥ 1 .
 - Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- **În cazul următoarelor situații:** *metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei (sunt permise excepții justificate).
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

Protocoalele de chimioterapie asociate - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) **sunt cele standard** (ca doze și ritm de administrare).

Pembrolizumab va fi administrat până la **progresia bolii** sau până la **apariția toxicității inacceptabile**.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală).

La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab *poate fi amânată* și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab *poate fi reluată* în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie *întreruptă definitiv* în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8 - 12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) *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 antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- ***Decizia medicului sau a pacientului***

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală."

5. 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

1. Indicația terapeutică:

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.

I. 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 recidiva
- g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125) - pentru ambele indicații
- h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei 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 paleativ), 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

III. 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.

IV. Forma de administrare:

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

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

V. Monitorizare:

- a. imagistic prin examen CT/RMN
- b. hemoleucograma - lunar

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

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

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

2. Indicația terapeutică - Neoplasm mamar

Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienți adulți cu *neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER2-)* la pacienții tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.

Acesta (**Erată G&G: Această**) indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- a. Vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0 - 2; ECOG 2 - 4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c. Neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
- d. Stadiu local avansat sau metastatic.
- e. Status triplu negativ (HR-/HER2-).
- f. Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
- g. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

Nota: pot beneficia de olaparib pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- b. Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
- c. Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- d. Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- e. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
- f. Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.
- g. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.
- h. Sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

V. Monitorizare:

a. imagistic prin examen CT/RMN.

b. hemoleucograma - lunar.

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

a. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.

b. Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

c. Status de performanță ECOG 2 - 4.

d. Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

6. 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 fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatică, 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 testicuilor (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 endometriului 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 \geq 1 mUI/ml** și/sau **estradiol \geq 30 pg/ml***) nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului \geq 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

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

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienții cu pubertate precoce adevărată

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometriului 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;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

VI. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza ușoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- 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 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 nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea 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.

III. Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie."

7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM

I. Indicație: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și copii, începând cu vârsta de 4 ani

II. Criterii de includere în tratament

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 4 ani

2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

III. Tratament

1. Condiționare: comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, soluție orală 10 mg/ml

2. Doza terapeutică

Adulți Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală de 50 kg sau peste Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală sub 50 kg Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Următorul tabel sintetizează dozele recomandate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste și adolescenți.

	Copii (≥ 4 ani și adolescenți ≥ 50 kg) Administrat în două doze împărțite în mod egal	Copii (≥ 4 ani și adolescenți < 50 kg) Administrat în două doze împărțite în mod egal
Interval de dozaj terapeutic	50 - 200 mg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Doza inițială recomandată	50 mg/zi (sau 100 mg/zi)*)	1 mg/kg/zi (sau 2 mg/kg/zi)*)
Doza de întreținere recomandată	100 mg/zi	2 mg/kg/zi

*) În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic

În situația în care se utilizează soluția orală, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.

Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

IV. Atenționări și precauții special pentru utilizare

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente ($\geq 10\%$): amețeală, somnolență,
- frecvente ($\geq 1\%$, $< 10\%$): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1\%$): neutropenie, ideeație suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

Populații speciale:

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doză
- Insuficiență hepatică: Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate
- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.
- Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

Precauții speciale:

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiți să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

Interacțiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice:

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - *Hypericum perforatum*) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Întreruperea definitivă a tratamentului va fi efectuată progresiv fiind recomandată o rată de reducere cu 50 mg/zi săptămânal, în ultima săptămână de tratament se recomandă o doză reziduală de 20 mg/zi

VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulți sau neurologi pediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulți sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni."

8. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 272 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE

I. Definiția afecțiunii:

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o patologie autoimună cronică inflamatorie a sistemului nervos central. În SM, sistemul imun atacă tecile de mielină, oligodendrocitele și axonii cauzând deficit neurologic, tulburări psihice și de cogniție. SM a fost clasificată conform evoluției clinice în: recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recurentă.

Dificultatea la mers este frecventă la pacienții cu SM și are un impact major asupra calității vieții.

Dizabilitatea la mers reprezintă o povară economică și socială, conducând la pierderea productivității și a independenței.

II. Stadializarea afecțiunii:

Scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS - Expanded Disability Status Scale) va fi folosită ca și instrument de evaluare. EDSS variază de la 0 la 10 în unități incrementale de 0,5 care reprezintă în mod secvențial niveluri mai ridicate de dizabilitate, în care 0 se referă la examinarea neurologică normală și 10 se referă la decesul cauzat de scleroză multiplă.

Tratamentul poate fi administrat pacienților diagnosticați cu scleroză (**Erată G&G: scleroză**) multiplă care prezintă invaliditate la mers evaluată prin scala EDSS 4-7, la pacienții adulți cu scleroză multiplă.

III. Criterii de includere

- Vârsta: peste 18 ani
- Diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recidivantă conform criteriilor McDonald 2017 revizuite, în urmă cu cel puțin 3 luni
- Scor EDSS între 4.0 - 7.0 (inclusiv)
- Prezența dificultăților la mers

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate cunoscută la fampiridină, substanțe care conțin piridină, sau orice alt ingredient aflat în compoziția tabletei de Fampiridină

- Pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (Clearance al creatininei < 80 mL/min/1.73 m²)

- Utilizarea concomitentă cu medicamente care acționează ca inhibitori ai transportului cationilor organici 2 (OCT2) de exemplu: amprenavir, ciclosporina, cimetidină, dexametazonă, esomperazol, estradiol, famotidină, pirimetamină, prbenecid (**Erată G&G: probenecid**), procainamidă, rabeprazol, ranitidină, ritonavir, testosteron, tipranavir, trimetoprim.

- Pacienții care prezintă crize convulsive în antecedente sau în prezent.

V. Modalitate de administrare (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- **Doza:** 10 mg de două ori pe zi, administrat la interval de 12 ore (un comprimat dimineața și unul seara)

- Nu este necesară administrarea cu frecvență mai mare sau la dozele mai mari decât cele recomandate

- Comprimatele nu trebuie luate împreună cu alimente, se administrează pe cale orală.

- Studiile clinice au identificat apariția beneficiilor clinice în decurs de 2 până la 4 săptămâni

- În cazul evidențierii beneficiului clinic, tratamentul se poate continua până la o durată de minim 6 luni.

- **Durata medie a tratamentului:** Până la declinul abilității la mers.

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

Se recomandă utilizarea unei evaluări a capacității de mers, de exemplu Testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanță de aproximativ 7 m (T25FW - Timed 25 Foot Walk) sau scala mersului pe jos în 12 itemi pentru scleroza multiplă (MSWS12 - Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale) pentru evaluarea progreselor în decurs de două până la patru săptămâni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse severe

- Comorbidități - Insuficiență renală severă (Clearance al creatininei < 50 mL/min/1.73 m²);

- Pacienți care dezvoltă crize convulsive pe perioada tratamentului (tratamentul cu fampiridină crește riscul de apariție a crizelor convulsive, trebuind administrat cu precauție în prezența factorilor de risc care ar putea scădea pragul de apariție)

- Non-responder: La pacienții care prezintă un declin al abilității la mers, cu absența îmbunătățirii scorului T25FW sau MSWS-12 cu cel puțin 20% față de săptămâna 0 la două săptămâni de la inițierea tratamentului se vor căuta alte cauze etiologice, respectiv se va sista tratamentul timp de două săptămâni, cu reevaluare ulterioară a simptomatologiei.

VII. Reluare tratament (condiții)

- După perioada de wash-out de două săptămâni la pacienții non-responder se face reevaluarea stării de dizabilitate a pacientului prin scorul T25FW și MSWS12. La constatarea îmbunătățirii dizabilității cu cel puțin 20% față de săptămâna 0, se consideră că pacientul prezintă beneficiu clinic și va continua tratamentul pentru cel puțin 6 luni.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se mai constată niciun beneficiu clinic după evaluarea ulterioară perioadei de wash-out.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea Neurologie cu experiență în tratamentul sclerozei multiple."

9. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 273 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 274 cod (B01AF03): DCI EDOXABANUM cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 274 cod (B01AF03): DCI EDOXABANUM

I. Indicații

1. Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente. 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) și al emboliei pulmonare (EP), și prevenirea TVP recurente și a EP recurente la adulți. 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;

II. Criterii de includere

Indicația 1 - DCI EDOXABANUM pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

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 ejeție 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 hipoglicemiante 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 EDOXABANUM 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.

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

- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;

- Nu se recomandă administrarea de edoxabanum la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min;

- La pacienții cu clearance de creatinină de 15 - 50 ml/min, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi;

- Nu se recomandă administrarea de edoxabanum în caz de sângerare activă sau în caz de 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 oftalmologie,

hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);

- La pacienții cu greutate corporală sub 60 kg, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi.

- La pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori ai glicoproteinei P de tip ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol, doza recomandată de Edoxabanum este de 30 mg o dată pe zi.

- La pacienții supuși cardioversiei, tratamentul cu Edoxabanum trebuie inițiat cu minim 2 ore înainte de cardioversie - Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K;

- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;

- Nu se recomandă administrarea Edoxabanum la pacienții purtători de proteze valvulare;

- Nu se recomandă administrarea de Edoxabanum la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;

- Dacă anticoagularea trebuie întreruptă pentru a reduce riscul de sângerare asociat cu intervențiile chirurgicale sau alte proceduri, administrarea de Edoxabanum trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de procedură

IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant

- De la anticoagulante parenterale la Edoxabanum: aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent. În cazul anticoagulantelor subcutanate, se întrerupe administrarea (**Erată G&G: administrarea**) anticoagulantului subcutanat și se inițiază edoxabanul la momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant subcutan. În cazul heparinei nefracționată, se întrerupe perfuzia și se începe edoxabanum peste 4 ore.

- De la antagoniștii ai vitaminei K la Edoxabanum: inițierea tratamentului cu edoxaban trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 2.5 ;

- De la anticoagulante orale, altele decât antagoniștii vitaminei K, la Edoxabanum: se întrerupe administrarea acestora și se începe administrarea edoxabanului la momentul programat pentru administrarea următoarei doze de anticoagulant.

- De la edoxabanum la antivitamine K:

• Opțiunea orală - Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 60 mg, se administrează o doză de edoxaban de 30 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent o doză de 30 mg, se administrează o doză de edoxaban de 15 mg o dată pe zi, împreună cu o doză corespunzătoare de AVK. Pacienților nu trebuie să li se administreze o doză de încărcare de AVK pentru atingerea rapidă a unei valori stabile a INR cuprinse între 2 și 3. După atingerea unei valori a INR $\geq 2,0$, administrarea edoxabanului trebuie întreruptă. După 14 zile, se recomandă întreruperea administrării edoxabanului și titrarea în continuare a dozei de AVK pentru a atinge o valoare INR între 2 și 3.

• Opțiunea parenterală - Se întrerupe edoxabanul și se administrează anticoagulantul parenteral și AVK în momentul programat pentru administrarea următoarei doze de edoxaban. După atingerea unei valori stabile a INR $\geq 2,0$ se întrerupe anticoagulantul parenteral și se continuă AVK.

V. Administrare

Indicația 1 - DCI Edoxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă peste 75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral sau accident ischemic

tranzitor (AIT) în antecedente, doza recomandată de Edoxabanum este de 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi. Tratamentul cu edoxaban la pacienții cu FANV trebuie continuat pe termen îndelungat.

Doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 - 50 ml/minut), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

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

- Doza recomandată este de edoxaban 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulate parenterale timp de cel puțin 5 zile. Edoxabanul și anticoagulantul parenteral inițial nu trebuie administrate concomitent. Durata tratamentului pentru TVP și EP (tromboembolie venoasă (TEV)) și pentru prevenirea TEV recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.

- Doza recomandată este de edoxaban 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 - 50 ml/minut), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

VI. Monitorizarea tratamentului

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

- Nu este necesară monitorizarea de rutină parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu Edoxabanum în practica clinică. În anumite situații în care cunoașterea expunerii la edoxaban 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 Edoxabanum în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în 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.

- La pacienții tratați cu edoxaban pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

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."

10. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 274 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB

I. Indicații și criterii de includere

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

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

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante 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 hipolipidemiante 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 recomandată de evolocumab este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

Clase de risc		Ținta de LDL-colesterol
RCV foarte crescut	Indivizi cu cel puțin una din următoarele: <ul style="list-style-type: none">• 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.• DZ cu afectare de organ țintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 și durată > 20 de ani• BRC severă (RFG_e < 30 mL/min/1,73 m²)• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major• SCORE $\geq 10\%$.	< 55 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
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 (RFG_e = $30 - 59$ mL/min/1,73 m²)• SCORE $\geq 5\%$ și $< 10\%$	< 70 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament

RCV moderat	• 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 ≥ 1% și < 5%	< 100 mg/dl
RCV scăzut	• SCORE < 1%	< 116 mg/dl

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

Evolocumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.

Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.

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

III. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Precauții de administrare

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

V. 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.

VI. 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."

11. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 275 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM

I. Indicația terapeutică:

Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC - "nonmetastatic castration-resistant prostate cancer") la bărbați adulți, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerale) - confirmat imagistic; cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcația iliacă
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatică**, conform definițiilor de mai jos:

• **cancer al prostatei rezistent la castrare** (CRPC), **non-metastatic**, conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (ediția 2020), este caracterizat printr-un nivel al testosteronului

<50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru) asociat cu *progresia biochimică, adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA > 2 ng/ml.*

• **Riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță**, în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN), a fost apreciat prin prezenta unui **timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; pacienții care prezintă un astfel de criteriu (dublarea valorii PSA în maxim 10 luni) se considera ca au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

• Criteriul - "**o valoare PSA > 2 ng/ml**", din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienții care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (de exemplu enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (abirateronă, orteronel, gallerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată;
- *antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția convulsiilor (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)**);
- *afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologica (de ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)**);
- hipertensiune arterială necontrolată*).

**) medicul curant va aprecia dacă prezența acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile acestui tratament depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste co-morbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).*

IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimat filmat de 60 mg, forma de ambalare - cutie cu 120 cp.

Doza recomandată este **de 240 mg** (patru comprimate de 60 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
- La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.
- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă
- Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu opriă permanent, până când simptomele se

ameliorează până la un Grad ≤ 1 , apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

Categoriile speciale de pacienți

- **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- **Copii și adolescenți:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.

- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

Atenționări speciale - riscul pentru apariția convulsiilor

Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. *Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii.* Nu există experiență clinică legată de re-administrarea apalutamida la pacienții care au prezentat convulsii.

V. Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului*):

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanți pentru convulsii*)

Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*):

- hemoleucograma și analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN) periodică.

*) *medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte.*

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice.
- PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiul clinic de înregistrare, pentru indicația curentă (SPARTAN); medicul curant va aprecia, la

fiecare caz în parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.

- decizia medicului sau a pacientului.

- toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

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.

12. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

Terapia imunomoduloare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți.

Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurențe și remisiuni;
- În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante

multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, **cheltuielile directe** dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt **semnificativ mai mici** decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Studiile și publicațiile privind scleroza multiplă la copii au arătat **beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este inițiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar și în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu** ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf)) și interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă **reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea dizabilității (Erată G&G: dizabilității)**, permițând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implicit o calitate bună a vieții.

Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald **revizuite în 2018**), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);

- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);

- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.

- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă⁽¹⁾;
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice⁽²⁾:
 - sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);
 - alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

- Imobilizare definitivă la pat (EDSS \geq 8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, antiviruri varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acestora.
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
 - Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
 - Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
 - Vârsta sub 2 ani

(¹) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

(²) În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

Acest protocol terapeutic pentru România își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

- Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.

- Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

- **Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:**

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;

- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interșanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Dimethyl Fumarate.

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

Întreruperea temporară a tratamentului

În condițiile unei sarcini programate, **poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - ref. mai jos)**, întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacocineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu **Teriflunomide** este necesară **aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ**, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;

- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;

- Reacții adverse severe.

În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:

- sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;

- boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.

- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:

- Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.

- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor

Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din **specialitatea neurologie pediatrică** din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă

Clase de medicamente

- **Interferon beta 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicații, doze și mod de administrare).

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

Doze și mod de administrare: Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

- La copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de **12 ani** se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu 1 flacon, primele 3 administrări, apoi 1 flacon, următoarele 3 administrări, 3 flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

- **Interferon beta 1a cu administrare intramusculară**

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

- Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă de la vârsta de 12 ani

Doze și mod de administrare: 30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringă preumplută poate fi realizată prin inițierea tratamentului cu creșteri ale dozei cu 1 pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

Observație: prezintă uneori avantajul unei mai bune compliance datorită frecvenței mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenție în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienții foarte tineri.

• **Interferon beta 1a cu administrare subcutanată**

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;

- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.

- Această forma se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf),

Doze și mod de administrare:

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.

- La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, se va administra: săptăm 1 - 2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; săptăm 3 - 4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână.

- La pacienții cu vârsta între 2 și 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartușe, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru aceasta vârsta ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: săptăm 1 - 2 - 8 micrograme/administrare (**Erată G&G: administrare**), de 3 ori/săptămână; săptăm 3 - 4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână.

• **Glatiramer acetat**

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

- Sindromul clinic izolat.

- Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10755_24.05.18.pdf)

Doze și mod de administrare (cu aceleași indicații indiferent de medicamentul utilizat, în funcție de preferință și toleranța pacientului):

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;

- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

La copiii cu vârsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private_articles_12004_pdf_Management-of-Children-with-Multiple

Sclerosis_0.pdf? ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.16276758507; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Observații:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferonbeta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.

- Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.

- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

• Peginterferon Beta 1-a

Indicații la inițierea terapiei:

- Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

- **Peginterferon beta 1a**, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, începând cu vârsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atentă beneficiu-risc. **Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrică**

Doze și mod de administrare

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacțiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.

- La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.

- La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.

- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de inițiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conține 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme și 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicații și precauții

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienții asociați.

Siguranța și eficiența Peginterferon - beta - 1a la populația cu vârste < 18 ani și > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală.

Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută.

Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsurile necesare pentru limitarea efectelor adverse

(* adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 și RCP Peginterferon - beta - 1a)

Cele mai frecvente reacții adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacțiile cutanate la locul injectării și sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralгии și cefalee ce survin la câteva ore după administrare.

Pentru a diminua riscul de apariție a reacțiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

- Instruirea atentă a pacienților cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
- Încălzirea soluției de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
- Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariției eritemului la locul de injectare, se recomandă:

- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
- Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)
- În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrate preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce privește sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

- Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.

- Titarea dozei la inițierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.

- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)

- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.

- TSH - periodic

- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

• Teriflunomidum

Indicații la inițierea terapiei:

- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;

- se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atentă beneficiu-risc

Doză și mod de administrare: 14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf):

- Copii și adolescenți cu greutatea > 40 kg: 14 mg o dată pe zi.
- Copii și adolescenți cu greutatea ≤ 40 kg: 7 mg o dată pe zi.
- Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.
- Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observații:

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
- Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv număratoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor și simptomelor (ex. de infecții) din timpul tratamentului.

o **Pentru procedura de eliminare accelerate** (se folosește în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează să rămână gravide):

- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;
- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
- Se vor verifica concentrațiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, și se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentrație plasmatică mai mică de 0,02 mg/l și momentul unei concepții planificate.

• Natalizumab

Indicații la inițierea terapiei:

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.

- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).

- copii cu Scleroza Multiplă, ca medicație de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicație (doar atunci când forma de boala este foarte activa de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic și imagistic).

Doze și mod de administrare: 300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

La copii doza este 3 - 5 mg/kg (maxim 300 mg/doza) o dată la 4 luni - în perfuzie iv (<https://www.touchneurology.com/wp->

[content/uploads/sites/3/2017/04/private_articles_12004_pdf_Management-of-Children-with-Multiple-Sclerosis_0.pdf?_ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.1627675850; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)

Observații:

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;
- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;

- Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

- o leucoencefalopatie multifocală progresivă;
- o infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;
- o insuficiență hepatică;
- o reacții de hipersensibilitate.

• Alemtuzumabum

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicații la inițierea terapiei:

Pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice și/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală și cel puțin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

Doze și mod de administrare:

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după ultima perfuzie.

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)
- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.

Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:

- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienții cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Observații

- Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înaintea administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

- La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă există leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.

- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranță:

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI

Alemtuzumabum în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.

- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.

- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

• Ocrelizumabum

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicații terapeutice la inițierea terapiei

1. Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează* pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii** a căror boală nu este foarte activă.

2. Tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doza recomandată

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Doza inițială

Doza inițială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a două perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la șase luni după prima perfuzie cu doza inițială. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observații

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.

- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab.

Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).

- Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienții care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronșic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată și permanentă a perfuziei

- administrarea de tratament simptomatic

- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienții tratați cu Ocrelizumab trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.
- Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

• **Fingolimodum**

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Condiționare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

Indicație terapeutică

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

- Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau
- Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

Doza recomandată

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
- Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înainte administrării primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
 - efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
 - efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
 - efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
 - Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.
- Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze
- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
 - efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

- 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze
- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
- peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;
- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienții copii și adolescenți care, crescând, depășesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg și trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):

- Prelungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;

- Prelunghiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:

- cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
- când, după intervalul de 6 ore, au loc:
 - o frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
 - o nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
 - o interval QTc > 500 msec.

Monitorizarea funcției hepatice și criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

- Monitorizarea hepatică: Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

- În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

o mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.

o de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

- În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:

o Valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Contraindicații

- Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
- Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active cunoscute.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
- Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.
- Pacienți cu interval inițial QTc > 500 msec.
- Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

• Dimethyl Fumarate

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienții cu vârstă de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.
- La pacienții tratați cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei ușoare (număr de limfocite $\geq 0,8 \times 10^9 / l$ și sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariția LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienții cu LMP suspectată sau confirmată.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$).
- În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situația în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

• Cladribină

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

Doza recomandată

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabilește la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcție de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcție de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

Interval de valori ale greutății	Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămână de tratament			
kg	Săptămâna 1 de tratament		Săptămâna 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat

40 până la < 50	40 mg (4 comprimate)	(41 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	(41 cutie cu 4 comprimate
50 până la < 60	50 mg (5 comprimate)	(51 cutie cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat	50 mg (5 comprimate)	(51 cutie cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat
60 până la < 70	60 mg (6 comprimate)	(61 cutie cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	(61 cutie cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat
70 până la < 80	70 mg (7 comprimate)	(71 cutie cu 4 comprimate + 3 cutii cu 1 comprimat	70 mg (7 comprimate)	(71 cutie cu 4 comprimate + 3 cutii cu 1 comprimat
80 până la < 90	80 mg (8 comprimate)	(82 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	(82 cutii cu 4 comprimate
90 până la < 100	90 mg (9 comprimate)	(92 cutii cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat	90 mg (9 comprimate)	(92 cutii cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat
100 până la < 110	100 mg (10 comprimate)	(102 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	(102 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat
110 și peste	100 mg (10 comprimate)	(102 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	(102 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat

Distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile.

Număr total de comprimate/săptămână	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare și să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeași regulă și numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungește cu două zile.

Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

- în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
- cel puțin 800 celule/mm³ înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului

nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuția dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60 - 89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite.

Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Cu toate că importanța funcției hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absența datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârstnici

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaște dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Se recomandă prudență dacă cladribina se utilizează la pacienți vârstnici, luându-se în considerare frecvența potențial mai mare a funcției hepatice sau renale reduse, bolile concomitente și alte tratamente medicamentoase.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului
- Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
- Inițierea tratamentului cu cladribină la pacienții cu imunitate deprimată, incluzând pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
- Tumoare malignă activă
- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Sarcină și alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului în anii 1 și 2 și cel puțin 6 luni după ultima doză).

Anexa Nr. 1

Alemtuzumab - criterii de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab	Calendar		
	Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate: Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.	X		

	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC. • Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului. 			
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale. • Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab 		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		
	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice.	X	X	X		

Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi , începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	
Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.	X				

Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab

	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcției tiroidiene:		x"